

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Zobrazovací metody v lékařství (P5150)

Studijní obor: Zobrazovací metody v lékařství (5103V000)



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Gabriela Vojtěchová

Úloha preventivní kolonoskopie v detekci kolorektální neoplázie

The role of preventive colonoscopy in the detection of colorectal neoplasia

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Konzultant: doc. MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.

Praha, 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 22. 05. 2020

Gabriela VOJTĚCHOVÁ

Identifikační záznam

VOJTĚCHOVÁ, Gabriela. *Úloha preventivní kolonoskopie v detekci kolorektální neoplázie. [The role of preventive colonoscopy in the detection of colorectal neoplasia]*. Praha, 2020. Počet stran 119, počet příloh 6. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha. Školitel Zavoral, Miroslav.

Poděkování

Ráda bych poděkovala následujícím lidem:

Svým školitelům a učitelům, prof. MUDr. Miroslavu Zavoralovi, Ph.D. a doc. MUDr. Štěpánu Suchánkovi, Ph.D., kteří mne přivedli k problematice screeningu kolorektálního karcinomu, za cenné rady a připomínky v průběhu studia i při přípravě této práce. Dále pak všem spolupracovníkům a pacientům, bez kterých by tato práce nemohla nikdy vzniknout.

Svému muži a našim dcerkám za jejich důvěru ve mne, pochopení a báječný život s nimi. Svým rodičům, prarodičům a sestře za celoživotní podporu a lidský i profesní vzor.

Obsah

Abstrakt v češtině

Abstract v angličtině

1 TEORETICKÝ ÚVOD

1.1 Definice základních pojmů.....	9
1.2 Epidemiologie kolorektálního karcinomu.....	10
1.3 Etiologie a patogeneze kolorektálního karcinomu.....	13
1.4 Primární prevence kolorektálního karcinomu.....	17
1.5 Sekundární prevence kolorektálního karcinomu.....	19
1.5.1 Testování stolice.....	20
1.5.2 Radiologická vyšetření.....	22
1.5.3 Endoskopické metody.....	23
1.5.4 Kapslová kolonoskopie.....	26
1.6. Organizace screeningových programů.....	27
1.7. Indikátory kvality screeningových programů.....	28
1.7.1 Dlouhodobé indikátory kvality.....	29
1.7.2 Časné indikátory kvality.....	33
1.8. Screening kolorektálního karcinomu v Evropě.....	48
1.9. Screening kolorektálního karcinomu v České republice.....	49
1.9.1 Organizace screeningového programu v České republice.....	49
1.9.2 Výsledky screeningového programu v České republice.....	52
1.10. Očekávané inovace screeningových programů.....	59
1.10.1 Snížení věkové hranice pro screening kolorektálního karcinomu.....	59
1.10.2 Individualizace screeningu kolorektálního karcinomu.....	59
1.10.3 Zjednodušení procesu monitorace indikátorů kvality.....	61

2 VLASTNÍ VÝZKUM: Porovnání indikátorů detekce kolorektální neoplázie	
2.1 Hypotézy a cíle práce.....	62
2.2 Metodika.....	64
2.2.1 Inkluzní a exkluzní kritéria.....	64
2.2.2 Nábor pacientů.....	64
2.2.3 Endoskopické metody.....	64
2.2.4 Histopatologické vyšetření.....	69
2.2.5 Sledované parametry a jejich definice.....	71
2.2.6 Statistické metody.....	71
2.3 Výsledky.....	73
2.3.1 Porovnání adenoma detection rate a polyp detection rate v identifikaci patologických nálezů kolorekta.....	77
2.3.2 Porovnání adenoma per colonoscopy a polyp detection rate v identifikaci patologických nálezů kolorekta.....	82
2.4 Diskuze.....	86
2.4.1 Porovnání adenoma detection rate a polyp detection rate v identifikaci patologických nálezů kolorekta.....	87
2.4.2 Porovnání adenoma per colonoscopy a polyp detection rate v identifikaci patologických nálezů kolorekta.....	92
2.5 Závěr.....	96
3 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	97
4 SEZNAM ZKRATEK.....	113
5 SEZNAM TABULEK.....	117
6 SEZNAM OBRÁZKŮ.....	118
7 SEZNAM PŘÍLOH.....	119

Abstrakt

Kolonoskopie je ve screeningu kolorektálního karcinomu (KRK) využívána buď jako samostatná screeningová metoda (screeningová kolonoskopie) nebo následuje po pozitivním výsledku primárního screeningového vyšetření (například testu na okultní krvácení do stolice, TOKS). Preventivní kolonoskopie je souhrnný název pro screeningovou a TOKS+ kolonoskopii.

Vzhledem ke značné variabilitě detekce kolorektálních neoplázií mezi jednotlivými endoskopisty, byly zavedeny indikátory kvality kolonoskopie. Adenoma detection rate (ADR) a polyp detection rate (PDR) jsou definovány jako podíl kolonoskopií, u kterých byl detekován alespoň jeden adenom resp. polyp k celkovému počtu provedených kolonoskopií. ADR je považován za klíčový indikátor kvality kolonoskopie. Adenoma per colonoscopy (APC), definovaný jako celkové množství detekovaných adenomů k celkovému množství provedených kolonoskopií, je nejpřesnějším indikátorem, který máme v současné době k dispozici. Mezní hodnoty APC však dosud nebyly stanoveny. ADR i APC jsou ověřené indikátory, jejich hodnocení je však časově i personálně náročné, což limituje jejich využití v klinické praxi.

Hlavním smyslem předkládané práce je zjednodušení monitorace kvality kolonoskopie zavedením uživatelsky přijatelnějšího indikátoru, který nevyžaduje histologickou verifikaci a má potenciál zvýšit compliance endoskopistů. Takovým indikátorem je PDR. Cílem práce bylo u prospektivně sbíraných dat popsat vztah PDR k ADR, resp. k APC, dále pak určit konverzní faktory pro odhad ADR a APC z hodnoty PDR.

Do prospektivní multicentrické studie bylo zahrnuto 1 614 asymptomatických jedinců ve věku 45–75 let, kteří podstoupili preventivní kolonoskopii. Na základě Spearmanova korelačního koeficientu bylo prokázáno, že korelace PDR/ADR a PDR/APC jsou silné a statisticky významné. Na základě lineární regrese byly stanoveny konverzní faktory. Minimálnímu požadovanému standardu ADR 25 % pak odpovídá PDR 35 %. Pro APC byl stanoven minimální požadovaný standard 0,5. Výsledky předkládané prospektivní studie jsou srovnatelné s dostupnými retrospektivními pracemi. PDR je efektivní a snadno dostupný indikátor kvality, který lze použít k hodnocení detekce patologických nálezů kolorekta místo ADR či APC.

Klíčová slova: screening kolorektálního karcinomu, indikátory kvality, preventivní kolonoskopie, polyp detection rate, adenoma detection rate, adenoma per colonoscopy

Abstract

Colonoscopy is used in colorectal cancer (CRC) screening either as an independent screening method (screening colonoscopy) or following a positive result of a primary screening test (eg. fecal occult blood test, FOBT). Preventive colonoscopy is the collective name for screening and FOBT+ colonoscopy.

Due to the considerable variability in the detection of colorectal neoplasia between individual endoscopists, colonoscopy quality indicators were introduced. Adenoma detection rate (ADR) and polyp detection rate (PDR) are defined as the proportion of colonoscopies in which at least one adenoma (for ADR) or polyp (for PDR) was detected to the total number of colonoscopies performed. ADR is considered a key indicator of the quality of colonoscopy. Adenoma per colonoscopy (APC), defined as the total number of adenomas detected relative to the total number of colonoscopies performed, is the most accurate indicator currently available. However, APC limit values have not yet been set. Both ADR and APC are validated indicators, but their evaluation is time-consuming and personnel-intensive, which limits their use in clinical practice.

The main purpose of the presented work is to simplify the monitoring of colonoscopy quality by introducing a more user-friendly indicator, which does not require histological verification and has the potential to increase endoscopist compliance. Such an indicator is PDR. The aim of the work was to describe the correlation of PDR to ADR and to APC respectively, then to determine the conversion factors for estimating ADR and APC from PDR.

In the prospective multicenter study 1,614 asymptomatic individuals aged 45-75 years with preventive colonoscopy were included. Based on the Spearman correlation coefficient, the PDR/ADR and PDR/APC correlations were shown to be strong and statistically significant. Conversion factors were determined based on linear regression. The minimum required ADR standard of 25 % then corresponds to a PDR of 35 %. A minimum required standard of 0.5 was defined for APC. The results of the presented prospective study are comparable with the available retrospective data. PDR is an effective and readily available quality indicator that can be used to evaluate the detection of colorectal pathologies instead of ADR or APC.

Key words: colorectal cancer screening, quality indicators, preventive colonoscopy, polyp detection rate, adenoma detection rate, adenoma per colonoscopy

1 TEORETICKÝ ÚVOD

1.1 Definice

Kolorektální neoplázie

Kolorektální neoplázie (novotvar) je souhrnné označení pro nádory tlustého střeva a konečníku (kolorektální karcinom, KRK) a jejich přednádorová stádia (prekancerózy).

Preventivní kolonoskopie

Preventivní kolonoskopií rozumíme screeningové vyšetření tlustého střeva flexibilním endoskopem u asymptomatického jedince s negativní rodinnou či osobní anamnézou kolorektální neoplázie a nepřítomností idiopatického střevního zánětu.

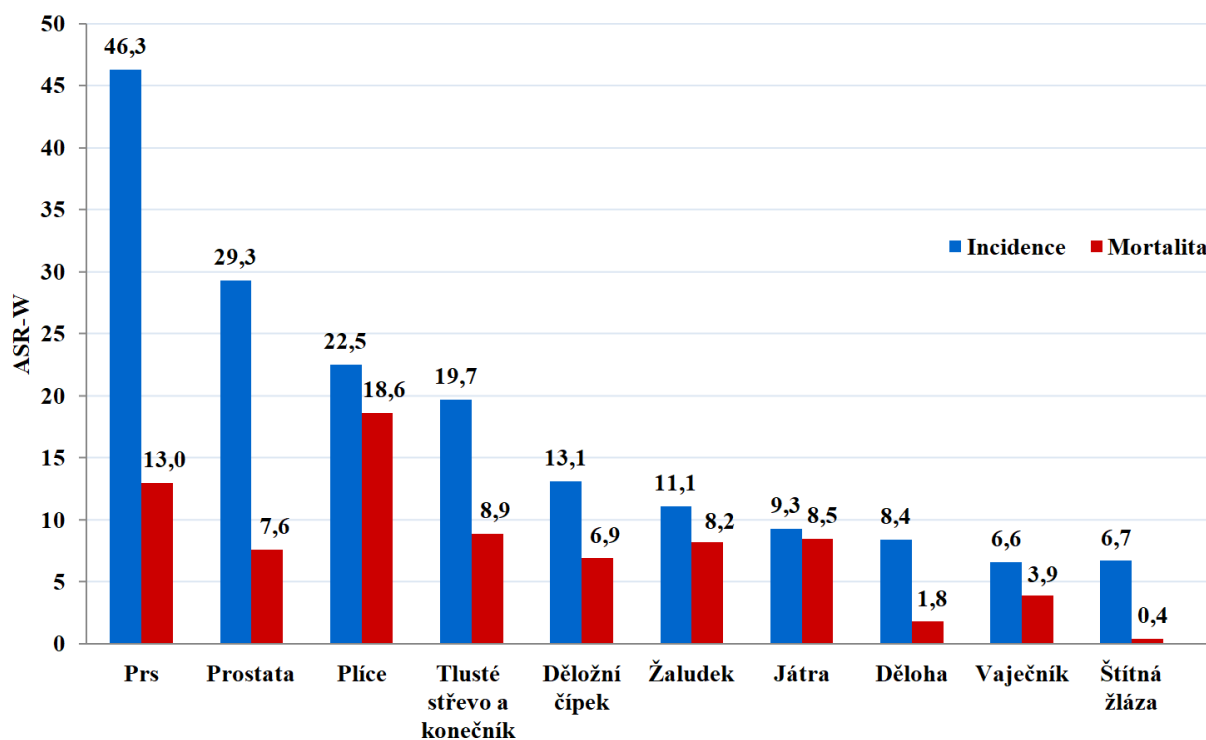
Cílem vyšetření je detekovat a odstranit časné léze a zabránit tak vzniku kolorektálního karcinomu, ev. diagnostikovat KRK v časném, snáze léčitelném stádiu.

Ve screeningu kolorektálního karcinomu v České republice (ČR) je kolonoskopie (KS) využívána jako samostatná screeningová metoda u osob starších 55 let (tzv. screeningová kolonoskopie, SK), nebo následuje po pozitivním výsledku testu na okultní krvácení do stolice (TOKS), který je v ČR prováděn od 50 let věku (tzv. TOKS+ kolonoskopie). Termín „preventivní kolonoskopie“ zahrnuje screeningové i TOKS+ kolonoskopie (Vojtěchová, G., et al., 2015).

1.2 Epidemiologie kolorektálního karcinomu

Nádor tlustého střeva a konečníku neboli kolorektální karcinom (KRK) představuje významný zdravotnický a socioekonomický problém. Dle nejnovější aktualizace databáze GLOBOCAN 2018 (GLOBal CANcer Observatory) zaujímá 4. místo v celosvětové incidenci zhoubných novotvarů u obou pohlaví (po novotvarech prsu, prostaty a plic; s odhadovanou incidencí 1,8 miliónů nových případů / rok 2018). U žen je KRK celosvětově 2. nejčastější malignitou (po karcinomu prsu; 823 000 nových případů / rok 2018; 9,5 % všech nádorů) a 3. nejčastější u mužů (po karcinomu prostaty a plic; 1,026 miliónů nových případů / rok 2018; 10,9 %), **Obr. 1** (Ferlay, J., et al., 2019).

Jedná se o civilizační onemocnění postihující především vyspělé oblasti světa (Evropa, Austrálie, Severní Amerika). Zdaleka nejvyšší věkově standardizovanou incidenci pak vykazují evropské státy v čele s Maďarskem (přepočet na světový věkový standard, age standardized rate - world, ASR-W 51,2 / 100 000 / 2018), z mimoevropských se do 10. pozice nachází pouze Korejská republika (ASR-W 44,5 / 100 000 / 2018), Barbados a Japonsko. Naopak až desetkrát nižší je incidence KRK např. ve Střední Africe (Niger, ASR-W 5,3 / 100 000 / 2018). V celosvětové mortalitě na zhoubná onemocnění zaujímá KRK 2. místo (po karcinomu plic; 880 000 úmrtí / rok 2018; 9,2 % všech úmrtí na zhoubná onemocnění). U žen představuje 3. (po karcinomu prsu a plic; 396 000 / 2018; 9,5 %) a u mužů 4. nejčastější příčinu úmrtí na zhoubný novotvar (ZN) (po ZN plic, jater a žaludku; 484 000, 9,0 %). Nejvyšších hodnot na 100 000 obyvatel / r. 2018 (ASR-W) dosáhla odhadovaná mortalita KRK u obou pohlaví ve Střední a Východní Evropě (15–21) a dále v Ruské federaci. Z mimoevropských zemí se v první desítce nachází pouze Barbados a Singapur. Naopak nejnižší úmrtnost je evidována v Západní a Střední Africe (1,7–4) (Bray, F., et al., 2018; Ferlay, J., et al., 2019; Ferlay, J., et al., 2018).



Obr. 1. Incidence a mortalita zhoubných onemocnění ve světě, obě pohlaví (ASR-W světový věkový standard), 2018, adaptováno z GLOBOCAN 2018 (Ferlay, J., et al., 2018)

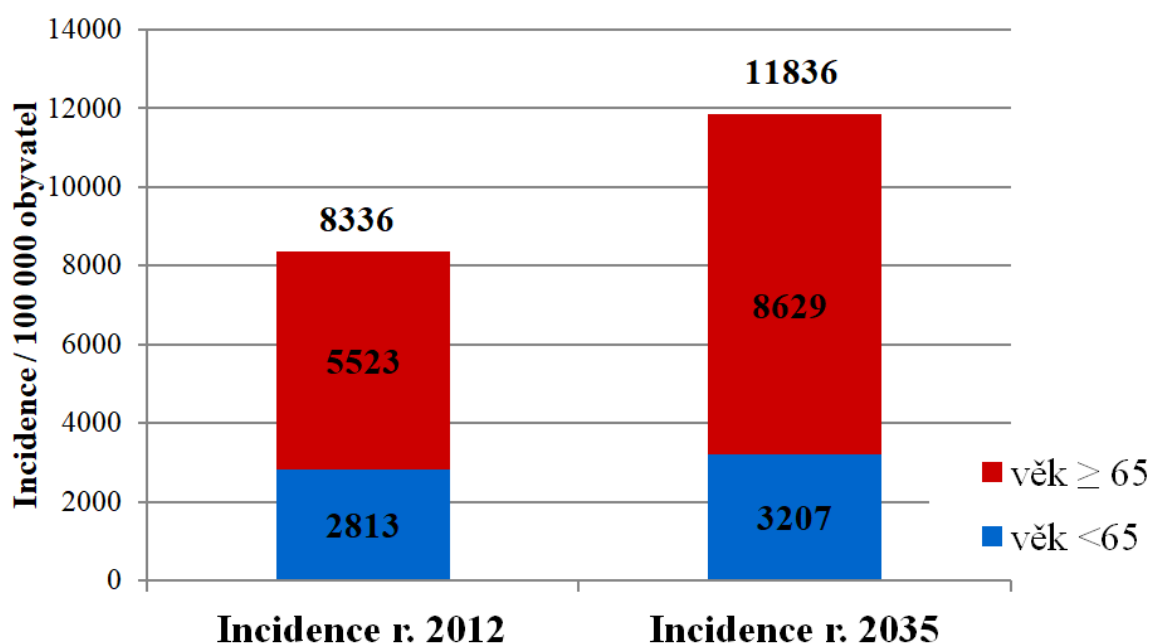
Česká republika se spolu se Slovenskem a Maďarskem tradičně řadila mezi státy s nejvyšší incidencí a mortalitou KRK v Evropě. Její pozice se začala zlepšovat v roce 2012, kdy se z 3. místa v obou ukazatelích posunula na 5. příčku ve standardizované incidenci (za Slovensko, Maďarsko, Dánsko a Nizozemí) a na 9. v mortalitě (Ferlay, J., et al., 2015). Tento příznivý trend nadále pokračuje a dle GLOBOCAN 2018 zaujímá ČR v celosvětové incidenci a mortalitě KRK 23. a 22. místo respektive (Ferlay, J., et al., 2019).

U obou pohlaví je kolorektální karcinom, po vyloučení „jiného zhoubného novotvaru kůže“, druhou nejčastější onkologickou diagnózou v ČR (po karcinomu prostaty u mužů a po karcinomu prsu u žen), i 2. nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný novotvar (zdroj dat Národní onkologický registr ČR, NOR). Dle posledních dostupných údajů bylo v roce 2016 v ČR hlášeno 7 610 nových případů (muži 88,2 / 100 000; ženy 56,4 / 100 000) a 2 042 úmrtí na toto zhoubné onemocnění (Dusek, L., et al., 2007).

Incidence KRK začíná významně vzrůstat na začátku 6. decénia. Čtyři pětiny (82 %) nově diagnostikovaných pacientů s kolorektálním karcinomem v ČR je starších 60 let. Nejvíce případů bylo v roce 2016 hlášeno u mužů i u žen ve věku 70–74 let (zdroj dat: NOR).

S ohledem na stárnutí populace a vědomí, že věk je spolu s nezdravým životním stylem hlavním rizikovým faktorem sporadického kolorektálního karcinomu, lze v budoucnu

očekávat významný nárůst incidence KRK. Dle predikce GLOBOCAN 2012 (Ferlay, J., et al., 2015) vzroste absolutní počet nově diagnostikovaných pacientů se zhoubným novotvarem kolorekta v ČR mezi lety 2012 a 2035 o 42 % (**Obr. 2**). Toto navýšení (o 3500 / 100 000 obyvatel) bude z 89 % dáno nárůstem populace jedinců starších 65 let. Kolorektální karcinom představuje již v současnosti celosvětově závažný problém. Vzhledem ke stárnutí populace lze očekávat jeho další eskalaci. Zvrátit nepříznivý vývoj mají za cíl nástroje primární a sekundární prevence KRK.



Obr. 2. Predikce incidence kolorektálního karcinomu v ČR v roce 2035 s ohledem na stárnutí populace, adaptováno z GLOBOCAN 2012 (Ferlay, J., et al., 2015).

1.3 Etiologie a patogeneze kolorektálního karcinomu

Kolorektální karcinom je genetické onemocnění. Postupnou akumulací genetických a epigenetických odchylek dochází transformaci normální sliznice přes adenom v kolorektální karcinom. Genetické změny mohou být vrozené (zárodečné, vyskytující se ve všech buňkách organismu) nebo získané (somatické, přítomné pouze v buňkách nádoru). Klíčovým krokem v celém procesu je ztráta stability genomu.

V současné době jsou známy tři základní cesty vedoucí ke genomické nestabilitě:

- chromozomální nestabilita (CIN, chromosomal instability)
- mikrosatelitová nestabilita (MSI, microsatellite instability)
- metylace CpG (Cytosin-fosfát-Guanin) ostrůvků (CIMP, CpG island methylator phenotype)

Všechny mechanismy nebo jejich různé kombinace mohou vést ke vzniku jednoho konkrétního karcinomu.

Rizikové faktory vzniku KRK můžeme rozdělit na endogenní (neovlivnitelné) a exogenní (ovlivnitelné). S ohledem na výši neovlivnitelné složky a převažující příčinu vzniku KRK rozlišujeme čtyři základní formy KRK:

- sporadický KRK
- familiární KRK
- hereditární KRK
- KRK asociovaný s idiopatickými střevními záněty.

Sporadický kolorektální karcinom tvoří naprostou většinu všech KRK (80-85 %) a vzniká na podkladě benigních adenomových polypů. Proces vzniku sporadického kolorektálního karcinomu na molekulární úrovni byl popsán již v roce 1990 a tento koncept je dosud všeobecně akceptován. Dle tzv. Vogelsteinova modelu je progresse z normálního epitelu přes adenom ke karcinomu spojena s inaktivací tumor supresorového genu APC (adenomatous polyposis coli), aktivací onkogenu KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) a následnou mutací PIK 3CA (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha), TGF- β (transforming growth factor beta) a TP53 (tumor protein p53) (Fearon, E. R., Vogelstein, B., 1990). Rychlost progresse adenomového polypu v karcinom, která je odhadovaná na 5-15 let, záleží na velikosti adenomu a stupni dysplázie. Za rizikovou prekancerózu je považován tzv. pokročilý adenom (polyp > 10 mm, s vysokým stupněm dysplázie a vilózní strukturou).

Nejsilnějším endogenním rizikovým faktorem vzniku sporadického KRK je věk. S ohledem na zvýšený nárůst incidence KRK od začátku 6. dekády, je většina programů screeningu KRK cílena na asymptomatické jedince od 50 let věku.

Familiární KRK (cca 10 % všech KRK) se vyznačuje výskytem kolorektální neoplázie u příbuzných 1. stupně, ale nesplňuje kritéria pro níže uvedené hereditární syndromy. Nemocní mají vrozenou polygenní predispozici ke vzniku KRK. Přístup k jedincům s pozitivní rodinnou anamnézou KRK, po vyloučení hereditární formy KRK, se odvíjí od počtu postižených v rodině, míry jejich příbuzenského vztahu s probandem a věku výskytu KRK u daného/daných příbuzných.

Pro jedince s příbuzným 1. stupně s KRK nebo pokročilým adenomem ve věku < 60 let je, dle recentních guidelines České gastroenterologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (dále jen ČGS), doporučena iniciální kolonoskopie od 40 let věku nebo o 10 let dříve než byl KRK diagnostikován u příbuzného. Pokud byl KRK nebo pokročilý adenom diagnostikován u příbuzného ve věku ≥ 60 let, je doporučena iniciální kolonoskopie od 50 let věku. Jedinci s příbuzným 1. stupně s adenomem či 2. a 3. stupně s KRK nemají výrazně zvýšené riziko vzniku KRK a jsou odkázáni na standardní screeningový program (Falt, P., et al., 2016).

Hereditární formy KRK představují cca 5 % všech KRK. Tvoří dobře definované genetické syndromy, pro které je typický opakovaný výskyt maligního onemocnění v rodině, nízký věk při stanovení diagnózy a vícečetný (synchronní či metachronní) záchyt KRK u postižené osoby. Aktualizovaný přehled polypózních a nepolypózních KRK syndromů je shrnut v **tabulce č. 1** (Lorans, M., et al., 2018).

Tab. 1. **Přehled nejčastějších hereditárních kolorektálních syndromů**

Modifikováno dle (Lorans, M., et al., 2018)

Název	Mutace	Dědičnost	Podíl KRK	Riziko vzniku KRK	Léze	Lokalizace přidružených zhoubných novotvarů
Lynchův syndrom (LS)	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	AD	3-6 %	11-75 %	Adenom	děloha, vaječníky, žaludek, tenké střevo, močové cesty, mozek a slinivka břišní
Familiární adenomatózní polypóza (FAP), Atenuovaná FAP (aFAP)	APC	AD	< 1 %	100%	Adenom	štítná žláza, CNS, tenké střevo
MAP – MYH asociovaná polypóza	MUTYH	AR	< 1 %	6-72 %	Adenom	močový měchýř, vaječníky, děloha, žaludek, prso, tenké střevo, játra
Syndrom juvenilní polypózy (JPS)	SMAD4, BMPR1A	AD	< 1 %	39%	Hamartom	jícen, žaludek a slinivka břišní
Peutz-Jeghersův syndrom (PJS)	STK11	AD	< 1 %	57%	Hamartom	prso, tenké střevo, žaludek, jícen, děloha, vaječníky, slinivka břišní, plíce a varlata
Cowdenův syndrom (CS)	PTEN	AD	< 1 %	9%	Hamartom	štítná žláza, prso, ledviny a děloha
Hereditární smíšený polypózní syndrom (HMPS)	GREM1	AD	< 1 %	N	Smíšený	N

AD: autozomálně dominantní dědičnost; AR: autozomálně recesivní dědičnost; CNS: centrální nervový systém; KRK: kolorektální karcinom; N: není známo; STK11: serine/threonine kinase 11; MLH1: MutL homolog 1; MSH2: MutS homolog 2; MSH6: MutS homolog 6; PMS2: postmeiotic segregation increased 2; EPCAM: epithelial cell adhesion molecule; APC: adenomatous polyposis coli; MUTYH: MutY DNA glycosylase; SMAD4: decapentaplegic homolog 4; BMPR1A: bone morphogenetic protein receptor; PTEN: phosphatase and tensin homolog; GREM1: gremlin 1

KRK asociovaný s idiopatickými střevními záněty, tedy ulcerózní kolitidou (UK) a Crohnovou chorobou, tvoří cca 1 % všech KRK. Riziko vzniku KRK signifikantně roste s délkou trvání nemoci. U ulcerózní kolitidy začíná stoupat již 7. rok od začátku onemocnění a bylo odhadováno, že každé desetiletí vzroste o cca 10 %. Novější studie však přinesly pacientům s UK příznivější prognózu. Naznačují, že kumulativní riziko CRC po 30 letech trvání nemoci je poloviční (15,8-18 %) (Farraye, F. A., et al., 2010). Mezi další rizikové faktory patří extenzivní postižení tlustého střeva, dlouhodobě vysoká aktivita zánětu a přítomnost primární sklerozující cholangitidy. Naopak iniciální tíže onemocnění či věk pacienta v době diagnózy IBD (inflammatory bowel disease, idiopatické střevní záněty) riziko vzniku KRK neovlivní.

Vyšším endogenním rizikem vzniku KRK jsou zatížení i jedinci s osobní anamnézou kolorektální neoplázie. S výjimkou sporadického KRK patří výše uvedené skupiny mezi jedince s vysokým rizikem vývoje kolorektální neoplázie, proto včasná a pravidelná endoskopická dispenzarizace je nezbytná.

1.4 Primární prevence kolorektálního karcinomu

Prevenci dělíme na primární a sekundární. Jejich hlavním cílem je snížení mortality tohoto zhoubného onemocnění.

Primární prevencí rozumíme předcházení vzniku onemocnění eliminací nepříznivých vlivů zevního prostředí. Úlohou sekundární prevence je včasné rozpoznání kolorektální neoplázie u bezpříznakových jedinců (screening) či u vysokorizikových skupin (dispenzarizace).

Nástroje primární prevence lze zjednodušeně shrnout pod pojem „zdravý životní styl“, jedná se tedy o eliminaci rizikových a podporu protektivních faktorů.

Mezi rizikové faktory vzniku kolorektálního karcinomu patří bezesporu aktivní i pasivní kouření tabáku a abusus alkoholu, které byly Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (International Agency for Research on Cancer; IARC) zařazeny mezi prokázané karcinogeny pro člověka (skupina 1). Recentně k nim bylo přiřazeno i zpracované maso (konzervy, uzeniny), zatím co červené maso je považováno „pouze“ za pravděpodobný karcinogen (skupina 2A) (IARC, 2018). Výše rizika vzniku KRK záleží na míře konzumace a vzroste o 17 % na každých 100 g zkonsumovaného červeného masa/den a o 18 % na každých 50 g zpracovaného masa/den (Bouvard, V., et al., 2015). Naopak u živočišných tuků resp. cholesterolu dosud nebyla prokázána přímá souvislost se vznikem KRK. Zvýšený příjem tuků (bez ohledu na rostlinný či živočišný původ) souvisí s vyšším kalorickým příjmem a následná obezita, zejména abdominální, je prokázaným rizikovým faktorem nejen pro vznik distálního KRK, ale i adenokarcinomu jícnu, hepatocelulárního karcinomu, karcinomu žlučníku a pankreatu (Chan, A. T., Giovannucci, E. L., 2010; Ning, Y., et al., 2010; Pischon, T., et al., 2006). Obézní jedinci mají vyšší riziko inzulinové rezistence, která vede ke kompenzatorní hyperinzulinémii a karcinogenezi přes zvýšené sérové hladiny růstového faktoru Inzulin-like growth faktor 1 (Colangelo, L. A., et al., 2002). Další rizikovou skupinu tedy představují i diabetici 2. typu.

Naopak mezi protektivní faktory patří konzumace rybího masa a tuku, příprava pokrmů vařením, pravidelná fyzická aktivita (Boyle, T., et al., 2012; Chan, A. T., Giovannucci, E. L., 2010; Wolin, K. Y., et al., 2011) a udržování body mass indexu (BMI) i obvodu pasu ve fyziologických mezích. Z mikronutrientů je třeba dbát na dostatečné zastoupení vápníku a folátů v potravě. Vitamin D pak může snížit riziko vzniku KRK cestou

zvýšené absorpce kalcia. Nebyl prokázán jednoznačný protektivní vliv konzumace ovoce, zeleniny a vlákniny. Jejich přínos lze z hlediska prevence KRK shledat jen v suplementaci folátu (Bingham, S. A., et al., 2003). Farmakologická profylaxe bez významných nežádoucích účinků nebyla dosud vyvinuta, a proto ji nelze u jedinců s běžným rizikem vzniku KRK rutinně doporučit.

Některé rizikové a protektivní faktory působí zprostředkovaně přes změny střevního mikrobiomu. Dieta bohatá na červené maso a kuchyňskou sůl vede k nepříznivému (mutagennímu) složení mikrobiomu a k aktivaci enzymatických systému intestinálních bakterií. Důsledkem je vznik mutagenních a genotoxických látek, aktivace prokancerogenů, zvýšení buněčné proliferace, angiogeneze a selekce buněk rezistentních k apoptóze. Naopak protektivní složení mikrobiomu může výše popsané děje inaktivovat (Bures, J., et al., 2011; Heavey, P. M., Rowland, I. R., 2004; Jirasek, T., 2012).

Vlivem primární prevence na incidenci a mortalitu KRK v USA mezi lety 1975 a 2000 se zabývala americká mikrosimulační studie CISNET MISCAN. Dle odhadů Zauber et al. se na poklesu incidence KRK o 22 % podíleli screening a primární prevence rovným dílem. Mortalita KRK poklesla za dané období o 26 %. Hlavní podíl na tomto příznivém trendu byl přisouzen screeningu KRK (53 %) a primární prevenci (35 %). Odhadovaný efekt léčby byl výrazně nižší (12%) (Zauber, A. G., 2015).

1.5 Sekundární prevence kolorektálního karcinomu

Sekundární prevence zahrnuje dvě pracovní metody: screening a dispenzarizaci vysokorizikových nemocných (follow-up, surveillance). Screening představuje časnou diagnostiku choroby u asymptomatických jedinců s běžným rizikem KRK a je cílen na záchyt tzv. sporadického kolorektálního karcinomu. Po ostatních formách kolorektálního karcinomu je cíleně pátráno v rámci dispenzarizace vysokorizikových skupin (Vojtěchová, G., et al., 2015).

Sekundární prevence – screening

Proces kancerogeneze, tedy přeměna normální sliznice přes adenom v karcinom, trvá průměrně 8-10 let (Conteduca, V., et al., 2013). Právě v tomto intervalu je možné zasáhnout screeningovým programem, detekovat a odstranit kolorektální neoplázii, především karcinom a pokročilý adenom, a zabránit tak vzniku KRK nebo jej zachytit v časném, snáze léčitelném, stádiu. Očekávaným výstupem screeningového programu je především snížení incidence a mortality tohoto zhoubného onemocnění (Zavoral, M., 2008).

Screeningové metody můžeme rozdělit do čtyř skupin (**Tab. 2**):

Tab. 2. Typy screeningových metod

Typ metody	Metoda
1. Testování stolice	na přítomnost krve (testy na okultní krvácení do stolice, TOKS) <ul style="list-style-type: none">• Guajakové TOKS (gTOKS)• Imunochemické TOKS (iTOKS, FIT) na přítomnost abnormální DNA <ul style="list-style-type: none">• Testy na detekci abnormální DNA
2. Radiologická vyšetření	CT kolonografie
3. Endoskopické metody	Flexibilní sigmoideoskopie (FS) Kolonoskopie (KS)
4. Kapslová kolonoskopie (KK)	

Zkratky: CT: computed tomography, výpočetní tomografie; DNA: deoxyribonucleic acid, deoxyribonukleová kyselina

Kolonoskopie má ve screeningu kolorektálního karcinomu zcela zásadní postavení. Je vlastním primárním screeningovým testem (screeningová kolonoskopie) a zároveň, z pozice zlatého standardu, verifikuje pozitivní výsledky ostatních screeningových modalit (TOKS, flexibilní sigmoideoskopie, kapslová kolonoskopie, CT kolonografie atd. (Zavoral, M., et al., 2016)). Screeningová kolonoskopie a TOKS jsou hlavními nástroji screeningového programu v ČR. V zahraničí se jako primární test předcházející kolonoskopii uplatňuje i test na detekci abnormální DNA ve stolici (USA) (Wolf, A. M. D., et al., 2018), flexibilní sigmoideoskopie (Velká Británie) a CT kolonografie (USA) (Wolf, A. M. D., et al., 2018). Kapslová kolonoskopie není t. č. standardní součástí žádného screeningového programu.

1.5.1 Testování stolice

Test na okultní krvácení do stolice (TOKS) je schopen zachytit okem neviditelné (okultní) stopy krve ve stolici. Adenomové polypy krvácí intermitentně, proto je nezbytné test v pravidelných intervalech opakovat. Do roku 2014, tedy ještě v průběhu naší studie, byly v ČR používány dva hlavní typy testů: guajakový test a imunochemický.

Guajakový test (gTOKS) je založen na peroxidázové reakci hemoglobinu, která způsobuje modré zabarvení detekčního papírku impregnovaného guajakovou pryskyřicí. Nevýhodou testu je riziko ovlivnění výsledku dietou: falešná pozitivita např. po požití červeného masa či negativita po užití vyšší dávky antioxidantů. Nicméně i při dodržení speciální diety, může být výsledek falešně pozitivní či negativní, v závislosti na přítomnosti oxidačně-redukčních látek ve stolici (Kocna, P., 2017).

Předností testu, kromě snadné manipulace a nízkých nákladů, je především příznivý vliv na epidemiologická data. Prospektivní randomizovaná studie (Minnesota Colon Cancer Control Study) prokázala redukci mortality na KRK o 21 % při dvouletém (Mandel, J. S., et al., 1999) a o 33 % při ročním intervalu gTOKS (Mandel, J. S., et al., 1993). Účinek screeningu následně přetrvával i po 30 letech (relativní riziko úmrtí na KRK 0,78 a 0,68 resp.), ale neměl vliv na celkovou mortalitu účastníků studie (Shaukat, A., et al., 2013).

Efektivitu screeningu založeného na gTOKS potvrdila i meta-analýza čtyř randomizovaných kontrolovaných studií, dle které screening založený na gTOKS vede k redukci relativního rizika úmrtí na KRK o 18 % (medián sledování 18 let) a ke snížení zachytu KRK v pozdním stádiu (o 8 %) (Fitzpatrick-Lewis, D., et al., 2016).

Hlavní nevýhodou gTOKS oproti FIT je nižší analytická senzitivita a specifita, nemožnost automatické analýzy či nastavení cut-off. Z těchto důvodů nejsou gTOKS

optimální pro moderní populační screeningový program (Halloran, S., et al., 2010), a proto byly počínaje rokem 2014 v České republice plně nahrazeny testy imunochemickými.

Imunochemické TOKS (FIT – fecal immunochemical test) jsou založené na imunochemické reakci hemoglobinu s monoklonální protilátkou proti lidskému globinu. Vazba protilátek na globin je výhodná ze dvou důvodů. Před vyšetřením se není třeba dietně omezovat, neboť globin je bílkovinou specifickou pouze pro lidské krevní barvivo. Krvácení z horní části trávicího traktu není testem detekováno, neboť během pasáže dochází k rychlé degradaci globinu. Pro výše uvedené a jednoduchost vlastního provedení testu (z jedné porce stolice) byla sledována vyšší účast cílové populace na screeningu založeném na FIT oproti gTOKS (Hol, L., et al., 2010).

Zásadním přínosem FIT, oproti gTOKS, je vyšší senzitivita při zachovalé specificitě. V rozsáhlé americké meta-analýze 19 studií činila senzitivita a specificita FIT pro detekci KRK 79 % a 94 % resp. a souhrnná diagnostická přesnost byla 95% (Lee, J. K., et al., 2014). Randomizovaná kontrolovaná studie prokázala, že screening FIT v kombinaci s flexibilní sigmoideoskopií sníží mortalitu na karcinom rekta o 32 % (Zheng, S., et al., 2003).

K dispozici máme dva typy imunochemického TOKS. Kvalitativní, které poskytují pozitivní nebo negativní výsledek, a kvantitativní testy, které udávají konkrétní číselnou hodnotu. V současné době kvantitativní FIT vyjadřují koncentraci hemoglobinu v detekčním pufru v jednotkách ng/ml, což limituje interpretaci a porovnání výsledků získaných odlišnou metodikou. Expertní skupina Světové endoskopické organizace (World endoscopy organization, WEO) proto preferuje údaj o koncentraci hemoglobinu ve stolici (µg/g). Toto doporučení bylo reflektováno v novém návrhu Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR, dle kterého by hladina positivity (cut-off) pro FIT měla být udávána v nových jednotkách s hodnotou 15 µg/g stolice (Suchánek, Š., 2019).

Nastavení výše mezní hodnoty (cut-off) vede k ovlivnění parametrů testu: čím je cut-off vyšší, tím je senzitivita nižší, ale specificita vyšší. Fyziologická koncentrace hemoglobinu ve stolici závisí na pohlaví a věku vyšetřovaného jedince. Dále bylo prokázáno, že koncentrace hemoglobinu ve stolici roste s velikostí/pokročilostí kolorektální neoplázie a může indikovat naléhavost k provedení kolonoskopie (Digby, J., et al., 2013). Prognostický význam má i sledování hodnot u tzv. negativních FIT. Bazální i kontrolní koncentrace hemoglobinu ve stolici jsou nezávislými prediktivními faktory pro rozvoj pokročilé kolorektální neoplázie (Grobbee, E. J., et al., 2017).

Naopak nevýhodou testu oproti gTOKS je především jejich velká heterogenita, která vede ke značným rozdílům v senzitivitě a specificitě testů (v neprospěch kvalitativních testů),

dále jejich nestálost při vyšších teplotách zevního prostředí a s ohledem na degradaci globinu i horší detekce proximálních kolorektálních neoplázií.

Cena imunochemických testů je oproti gTOKS mírně vyšší, přesto je FIT dobrou alternativou gTOKS i z pohledu nákladové efektivity (Berchi, C., et al., 2010). V současné době je kvantitativní FIT považován za metodu volby.

Testy na detekci abnormální DNA ve stolici

Epitelie tračníku, krevní elementy, ale i buňky pocházející z kolorektální neoplázie jsou uvolňovány do lumen střeva. Mutace vznikající v průběhu procesu kancerogeneze lze následně detekovat ve stolici. Brenner et al. však prokázal, že při shodné specifitě je senzitivita FIT signifikantně vyšší než senzitivita analýzy DNA ve stolici (Cologuard), a to jak pro detekci adenomů, pokročilých adenomů, tak i karcinomů (Brenner, H., Chen, H., 2017). Aktuálně je preferováno užívání kombinovaných testů: např. vyšetření stolice na přítomnost abnormální DNA a hemoglobinu. Senzitivita takového přístupu pro detekci KRK dosáhla 98 % při 90% specifitě (Lidgard, G. P., et al., 2013). Nevýhodou metody je její vysoká cena. Předností pak absence jakékoliv dietní či lékové restrikce.

1.5.2 Radiologická vyšetření

CT kolonografie (CT colonography, CTC) představuje miniinvazivní techniku zobrazení tlustého střeva výpočetní tomografií s následnou 3D a 2D rekonstrukcí lumen. Vlastnímu vyšetření předchází střevní příprava a značení zbytkového střevního obsahu (tzv. fecal tagging) pomocí baryové či jodové kontrastní látky nebo jejich kombinací, aplikace spasmolytik a insuflace kolorekta oxidem uhličitým.

Senzitivita CTC pro detekci polypů ≥ 6 mm je prakticky srovnatelná s optickou kolonoskopií (Pickhardt, P. J., et al., 2003) a senzitivita pro detekci KRK je dokonce vyšší (100 vs. 94 %) (Pickhardt, P. J., et al., 2011). Ani studie srovnávající CTC s kapslovou kolonoskopií ve schopnosti detekce kolorektální neoplázie neprokázala výraznou superioritu jedné z metod (Spada, C., et al., 2015).

Další výhodou CTC je možnost zobrazení celé stěny tračníku i okolních struktur (uzliny, metastázy), absence slepých míst a možnost druhého čtení pomocí softwarové aplikace (computer aided detection; CAD).

Hlavní nevýhodou je nemožnost odběru biopsie a provedení polypektomie, nižší senzitivita pro pokročilé pilovité léze (IJspeert, J. E., et al., 2016) i ploché neoplázie

(Sakamoto, T., et al., 2012) a radiační zátěž, která by však, zavedením technik snižujících průměrnou dávku záření, neměla překročit hranici 5mSv.

V České republice je CTC nejčastěji indikována k dovyšetření celého tračníku u jedinců s inkompletní kolonoskopií, nebo jako alternativa kolonoskopie u rizikových pacientů či jedinců kolonoskopií odmítajících. Ve Spojených státech amerických je CT kolonografie přímo zahrnuta do programu screeningu KRK, a to v pětiletém intervalu od 50 let věku. Nicméně preferovaným screeningovým testem zůstává i v USA kolonoskopie (Rex, D. K., et al., 2009).

1.5.3 Endoskopické metody

Flexibilní sigmoideoskopie (FS) je vyšetření konečníku a esovité kličky tlustého střeva pomocí flexibilního sigmoideoskopu. Benefitem FS, ve srovnání s kolonoskopií, je absence ortográdní střevní přípravy a premedikace/sedace, snadná proveditelnost vyšetření a vyplývající nižší zátěž pro pacienta. Zásadním rizikem FS je však přehlédnutí kolorektální neoplázie v nevyšetřené části tračníku.

Dle doporučení Evropské unie pro screening kolorektálního karcinomu má flexibilní sigmoideoskopie potenciál snížit mortalitu a incidenci KRK, pokud je prováděna v organizovaném screeningovém programu s pečlivou monitorací kvality a výstupních dat (Lansdorp-Vogelaar, I., Von Karsa, L., 2010). Toto tvrzení vychází z výsledků rozsáhlé randomizované studie Atkin et al. (Atkin, W. S., et al., 2010), ve které byla asymptomatickým jedincům ve věku 55-64 let nabídnuta jednorázová flexibilní sigmoideoskopie jako primární screeningový test. Atkin et al. popsala snížení incidence a mortality KRK o 23 % a 31 % respektive. Následně obdobně příznivá data přinesla i italská studie SCORE (Segnan, N., et al., 2011).

Kolonoskopie (KS), zlatý standard vyšetření tlustého střeva, může být ve screeningu kolorektálního karcinomu využita jako samostatná jednostupňová metoda (screeningová kolonoskopie), nebo v rámci dvoustupňového screeningu následuje po pozitivním výsledku primárního testu, kterým je v České republice test na okultní krvácení do stolice (Vojtěchová, G., et al., 2015). Od zavedení screeningového programu došlo, s ohledem na anglosaskou terminologii, ke změně významu „screeningové kolonoskopie“. Tento termín, který v minulosti označoval TOKS+ kolonoskopií je nyní rezervován pro jednostupňový screening, dříve nazývaný „primární screeningovou kolonoskopií“.

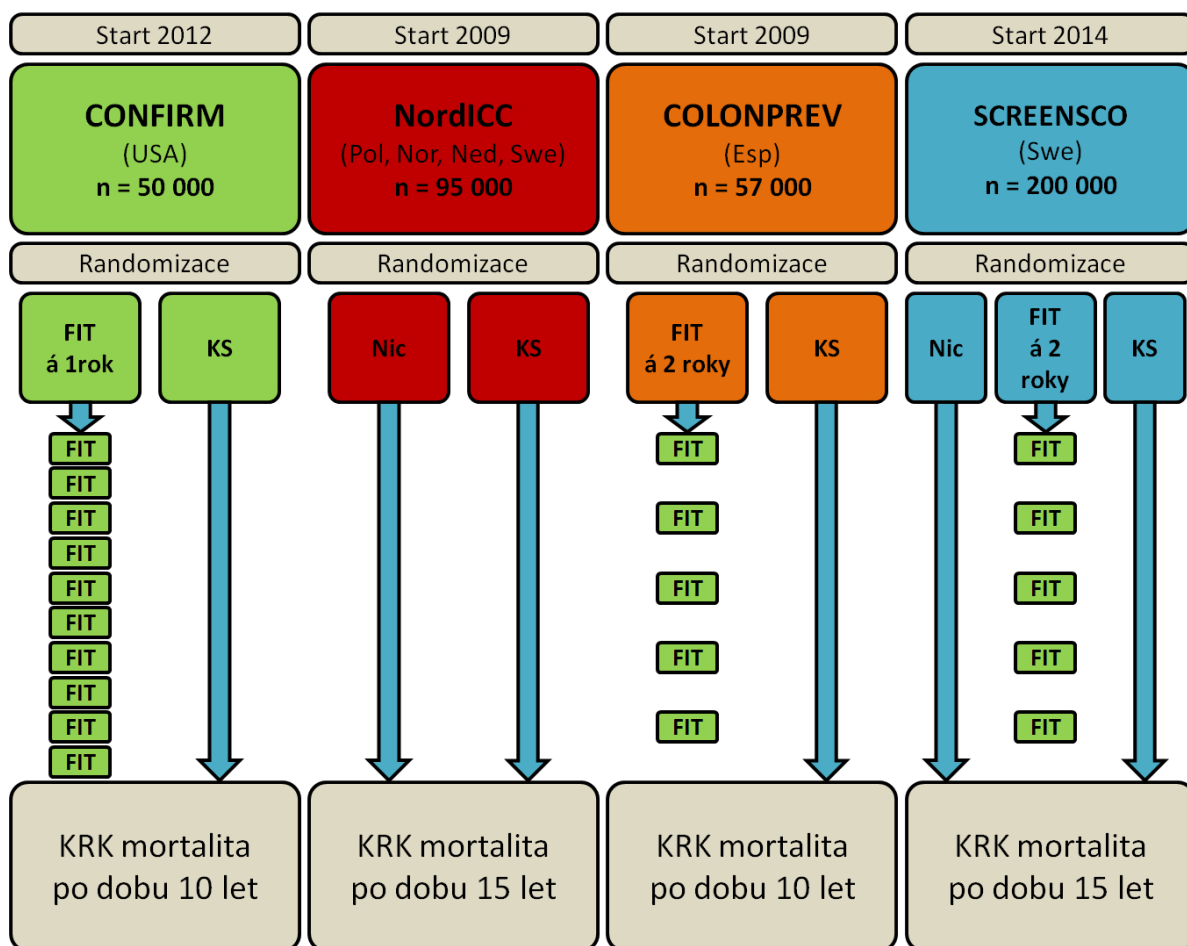
Screeningová kolonoskopie, na rozdíl od flexibilní sigmoideoskopie, umožňuje zobrazení celého tlustého střeva a často i terminálního ilea. Zásadním přínosem screeningu založeného na screeningové kolonoskopii je možnost vizualizace sliznice tlustého střeva v reálním čase a okamžité odstranění polypů. Profit každého jednotlivce, kterému byla kompletně odstraněna kolorektální neoplázie je nepopíratelný. V současné době však nejsou k dispozici výsledky randomizovaných kontrolovaných studií (randomized controlled trial, RCT) dokládajících vliv screeningové kolonoskopie na demografická data. Aktuálně probíhají čtyři rozsáhlé RCT porovnávající screening založený na kolonoskopii s FIT (CONFIRM, COLONPREV, SCREESCO) (Quintero, E., et al., 2012) či žádným screeningem (NordICC a SCREESCO) (Kaminski, M. F., et al., 2012) (**Obr. 3**). Dle předběžných výsledků španělské multicentrické studie COLONPREV, která porovnávala FIT ve dvouletém intervalu se screeningovou kolonoskopií, jsou tyto metody ekvivalentní v detekci KRK (shodně 0,1 %). Kolonoskopie lépe zachycuje pokročilé adenomy (1,9 % vs. 0,9 %) a adenomy (4,2 % vs. 0,4 %). Na druhou stranu jedinci zařazení do FIT skupiny se ochotněji zapojovali do screeningu (Quintero, E., et al., 2012). Finální výsledky COLONPREV lze očekávat po ukončení studie. Do té doby můžeme efekt kolonoskopie odhadovat z následujících studií a z matematických modelů.

Dostupné kohortové a případové studie dokládají vliv screeningové kolonoskopie a polypektomie na redukci incidence KRK v průměru o 50 % (Citarda, F., et al., 2001; Jacob, B. J., et al., 2012). Německá kontrolovaná případová studie prokázala, že kolonoskopie v předchozích 10 letech sníží celkové riziko KRK o 77 %. Přesto, že tento efekt byl významnější v levostranném tračníku, i v pravostranném došlo ke snížení rizika KRK o 56 % (Brenner, H., et al., 2011). K obdobným výsledkům dospěl i Baxter et al. v rozsáhlé americké studii (Baxter, N. N., et al., 2012). V porovnání se screeningem založeným na TOKS, detekuje primární screeningová kolonoskopie stejný počet karcinomů, ale větší počet adenomů a pokročilých adenomů. Tato výhoda je však vyvážena nižší adherencí cílové populace (Hassan, C., et al., 2012).

V simulační kanadské studii bylo popsáno snížení incidence a mortality na KRK o 81%, resp. 83 %, při kolonoskopickém screeningu 50letých jedinců (Telford, J. J., et al., 2010). Tento screening byl navíc označen za výhodný i z pohledu nákladové efektivity. Další mikrosimulační studie předpokládala snížení incidence a mortality KRK o 29,6 %, resp. 51,9 %, (model MISCAN) a o 34,7 %, resp. 80,6 %, (model SimCRC) u asymptomatické populace ve věku 50 až 75let (Zauber, A. G., et al., 2009).

Zásadní nevýhodou vyšetření je jeho invazivita, která s sebou přináší diskomfort pro pacienta a riziko komplikací (perforace, krvácení i rizika spojená s premedikací/sedací a se střevní přípravou). Kolonoskopii předchází dietní opatření a nezbytná střevní příprava. Vlastní procedura často vyžaduje podání analgetik/sedativ a je časově, personálně i materiálně náročná.

Kolonoskopický screening by, dle Evropských doporučení, neměl být prováděn v intervalu kratším než deset let. Optimální věk pro jednorázový kolonoskopický screening je 55 let (Lansdorp-Vogelaar, I., Von Karsa, L., 2010). V Evropě je KS používána jako primární screeningová metoda například v Německu a v Polsku, v zámoří např. v USA a Kanadě.



Obr. 3. Kontrolované randomizované studie sledující efektivitu kolonoskopie ve screeningu KRK; modifikováno dle (Robertson, D. J., et al., 2015)

FIT: fecal immunochemical test, imunochemický test na okultní krvácení do stolice; KS: kolonoskopie; KRK kolorektální karcinom; Pol: Polsko; Nor: Norsko; Ned: Nederland, Nizozemsko; Swe: Sweden, Švédsko; Esp: España, Španělsko

1.5.4 Kapslová kolonoskopie

Kapslová kolonoskopie (KK) je diagnostická metoda určená k vyšetření tlustého střeva pomocí kolonické kapsle. Jedná se o poměrně novou vyšetřovací modalitu zavedenou do praxe v roce 2008. Kolonická kapsle má, oproti enteroskopické, dvě optické soustavy a měří 12x32 mm. V současné době je standardně používána již 2. generace kolonické kapsle s rozšířeným zorným polem ($2 \times 172^\circ$), úpravou snímací frekvence dle rychlosti posunu kapsle (4 - 35 snímků/vteřinu) a s automatickou detekcí sliznice tenkého střeva. Dle dostupných studií srovnávajících optickou a kapslovou kolonoskopii (2. generace) se senzitivita KK pro detekci polypů ≥ 6 mm pohybuje v rozmezí 79-89 % a specifická 64-97 % (Eliakim, R., et al., 2009; Hagel, A. F., et al., 2014; Chen, S. C., Rex, D. K., 2008; Igawa, A., et al., 2017; Ota, Y., et al., 2017; Spada, C., et al., 2011; Voska, M., et al., 2019). Navíc KK vykazuje vysokou negativní prediktivní hodnotu pro polypy ≥ 6 mm a ≥ 10 mm (82, respektive 92 %) (Voška, M., et al., 2019).

Dle doporučení ČGS je KK indikována jako alternativní metoda detekce kolorektální neoplázie u jedinců s běžným rizikem vzniku KRK a nepřítomností stenózy trávicího traktu, kteří nechtějí či nemohou absolvovat optickou kolonoskopii (Tachecí, I., et al., 2019). Další potenciální uplatnění KK je jako tzv. filtrového testu u osob s pozitivitou TOKS, tedy selekce pacientů indikovaných ke kolonoskopii (Voška, M., et al., 2019).

Hlavní výhodou kapslové kolonoskopie je její minimální invazivita. Vyšetření je pacienty dobře tolerováno, není zde riziko perforace, krvácení a odpadají komplikace spojené s premedikací či sedací. Přidanou hodnotou vyšetření KK 2. generace je dále vizualizace celého zažívacího traktu (panendoskopie), s možností detekce onemocnění jícnu, žaludku a tenkého střeva (Hagel, A. F., et al., 2014). S ohledem na absenci insuflace je však zobrazení žaludku nutno považovat za limitované.

Mezi nevýhody patří bezesporu vysoká pořizovací cena vlastní kapsle a absence úhrady plátcí zdravotní péče, extenzivnější střevní příprava v porovnání s kolonoskopií a nemožnost odběru biologického materiálu či terapeutické intervence. Při detekci kolorektální neoplázie je nezbytné provedení kolonoskopie, což s sebou přináší mj. nutnost další střevní přípravy (Suchánek, Š., et al., 2012; Voska, M., et al., 2019).

1.6 Organizace screeningových programů

Z hlediska organizace rozlišujeme dva základní typy screeningového programu: neorganizovaný a organizovaný.

Neorganizovaný screening postrádá jakékoli centrální řízení. Podstoupí jej pouze jedinci, kteří o vyšetření sami požádají nebo je jim doporučeno během rutinní (nesouvisející) lékařské prohlídky. Screeningový program, ve kterém přístup k vyšetření závisí na iniciativě každého jednotlivce a aktivitě jejich lékaře, nazýváme oportunní. Jedná se o ekonomicky i zdravotně méně efektivní formu screeningu.

Organizovaný screeningový program je definován Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (International Agency for Research on Cancer; IARC) jako program, který vychází ze zdravotní politiky státu a má jednoznačně definované parametry:

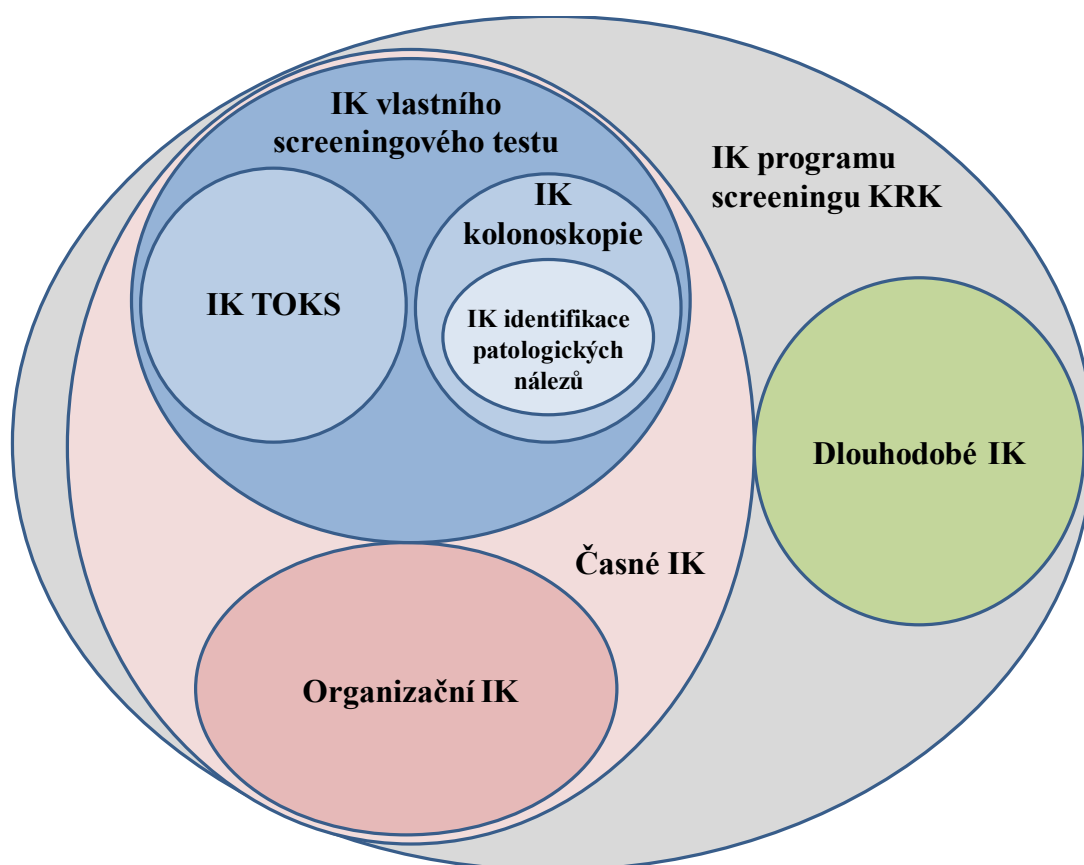
- 1) metodika a interval screeningu
- 2) cílová populace (včetně věkového intervalu)
- 3) organizační tým zajišťující implementaci screeningu
- 4) tým lékařů specialistů schopných řešit klinické otázky
- 5) metoda kontroly kvality programu
- 6) metoda monitorace incidence a mortality KRK v populaci (IARC 2005)

Organizovaný screening umožňuje dosáhnout vyššího pokrytí cílové populace. Při optimálním designu programu je nákladově-efektivní a oproti neorganizovanému screeningu vykazuje nižší riziko poškození pacienta např. nízkou kvalitou výkonů či neadekvátní frekvencí screeningového či dispenzárního intervalu (Malila, N., et al., 2010). Organizovaný screeningový program, který pokrývá celou cílovou populaci, tedy každý jedinec splňující screeningová kritéria je jednoznačně identifikován, adresně vyzván k participaci na programu a jeho účast je následně monitorována, je nazýván populačním screeningovým programem (Moss, S., et al., 2010).

1.7 Indikátory kvality screeningových programů

Primárním cílem screeningu KRK je snížení incidence a mortality tohoto zhoubného onemocnění. Nicméně vliv screeningového programu na populační data lze hodnotit až s odstupem 10-15 let po jeho zavedení. S ohledem na nezbytnou zpětnou vazbu a možnost flexibilní optimalizace programu byly stanoveny i další, dříve vyhodnotitelné, indikátory kvality (IK).

Dle EU guidelines můžeme indikátory screeningového programu klasifikovat s ohledem na časový odstup mezi zahájením screeningového programu a možností hodnocení daného indikátoru na časné a dlouhodobé. Časné IK jsou dále děleny na organizační IK a hodnocení kvality vlastního screeningového testu, tedy v českých podmínkách testu na okultní krvácení do stolice a kolonoskopie (**Obr. 4**).



Obr. 4. Klasifikace indikátorů kvality screeningového programu

IK: indikátory kvality, KRK: kolorektální karcinom, TOKS: test na okultní krvácení do stolice

1.7.1 Dlouhodobé indikátory kvality

Mezi dlouhodobé indikátory kvality řadíme hlavní cílové výstupy screeningového programu, jejichž monitorace vyžaduje sběr velkého množství populačních dat.

Intervalový kolorektální karcinom je definován jako KRK, který je diagnostikován po negativním screeningovém testu v intervalu mezi bazálním a následným testem. V případě testu na okultní krvácení se jedná o KRK, který se vyskytne po negativním TOKS či po negativním výsledku TOKS+ kolonoskopie. Intervalové KRK pak odráží senzitivitu vlastního screeningového testu (falešnou negativitu) a incidenci nově vzniklé neoplázie, která v době screeningu nebyla přítomna. U screeningových kolonoskopií odpovídá incidence intervalových karcinomů kvalitě screeningového programu i senzitivě endoskopických výkonů. Podíl intervalových karcinomů je nezbytné hodnotit s ohledem na incidenci KRK v nescreenované populaci daného věku a pohlaví (Moss, S., et al., 2010).

Kolonoskopie je méně účinná v prevenci vzniku karcinomů lokalizovaných v proximální části tlustého střeva (KRK lokalizovaný proximálně od ileální flexury) a úmrť na ně v porovnání s karcinomy distálního tračníku (Baxter, N. N., et al., 2009; Brenner, H., et al., 2011; Lakoff, J., et al., 2008). Příčinou vzniku intervalového karcinomu může být přehlédnutí či inkompletní odstranění adenomů, horší rozpoznatelnost a obtížnější odstranitelnost pravostranných lézí (např. pilovitých lézí či plochých/vkleslých adenomů), dále horší stupeň střevní přípravy v céku/vzestupném tračníku a v neposlední řadě i rozdílná cesta kancerogeneze. Monitorace intervalových KRK vyžaduje propojení onkologického a screeningového registru.

Incidence KRK se během screeningového programu dynamicky vyvíjí. Bezprostředně po spuštění programu dochází k nárůstu incidence KRK pro zvýšenou detekci onemocnění již přítomného v cílové populaci. Následně, díky rescreeningu, lze pozorovat opětovný pokles incidence KRK do výchozích hodnot a zvýšení věku pacientů v době diagnózy KRK. Při dostatečné účasti cílové populace na screeningovém programu by měl následovat pokles incidence KRK, jak bylo prokázáno u programu založeném na flexibilní sigmoideoskopii (Atkin, W. S., et al., 2010). Data z randomizovaných prospektivních studií sledujících vliv preventivní kolonoskopie na incidenci KRK nejsou v době psaní textu k dispozici (Kaminski, M. F., et al., 2012; Quintero, E., et al., 2012; Robertson, D. J., et al., 2015). Dále je třeba brát v úvahu i vliv primární prevence, která se na poklesu incidence KRK

v mikrosimulační studii CISNET MISCAN podílela spolu se screeningem rovným dílem (Zauber, A. G., 2015).

Mortalita na KRK zůstává po zavedení screeningového programu dlouho neměnná. Její pokles závisí na míře pokrytí cílové populace, kvalitě jednotlivých složek screeningového programu, ale i na primární prevenci a léčebných možnostech (Zauber, A. G., 2015).

Podíl zachytu pokročilých stádií KRK by měl, u správně nastaveného a prováděného screeningu, postupně klesat. Tento jev je možné pozorovat dříve, než dojde ke snižování incidence a mortality KRK. S ohledem na zvýšený zachyt časných stádií KRK během screeningu, je vhodnější monitorovat pokročilá stadia KRK (Klinické stádium III a IV, resp. Duke C a D), nikoliv časná.

Tabulka č. 3 shrnuje časné i dlouhodobé (pozdní) indikátory kvality programu screeningu KRK založeného na screeningové a TOKS+ kolonoskopii, tak jak byly definovány v EU guidelines (Moss, S., et al., 2010).

Tab. 3. **Indikátory kvality screeningového programu dle EU guidelines;** modifikováno dle (Moss, S., et al., 2010)

Časné indikátory kvality (IK) screeningového programu	Definice (podíl)	Doporučená minimální hodnota
IK organizace programu		
Pokrytí pozváním	skutečně pozváni/indikováni k pozvání*	> 95 %
Pokrytí vyšetřením	skutečně vyšetřeni/indikováni k vyšetření*	N
Účast cílové populace	pozváni a vyšetřeni/indikováni k pozvání*	> 45% (akceptovatelná), > 65% (optimální)
Interval mezi provedením testu a obdržení výsledku testu		akceptovatelný interval: > 90% do 15 dní
Interval mezi pozitivitou TOKS a TOKS+KS		akceptovatelný: > 90%; optimální > 95% do 31 dní
Interval mezi detekcí KRK neoplázie a zahájením léčby		akceptovatelný: > 90%; optimální > 95% do 31 dní
Compliance s TOKS+ KS	jedinci s +TOKS a provedenou TOKS+KS/všichni s +TOKS*	> 85% (akceptovatelná), > 90% (optimální)
Compliance s dispenzární kolonoskopií	jedinci absolvující dispenzární KS/jedinci odeslaní k dispenzární KS	> 85% (akceptovatelná), > 90% (optimální)
Interval mezi po sobě jdoucími screeningovými modalitami		monitorovat interval testů, ne pozvání
IK TOKS		
Nekonklusivnost TOKS	jedinci s nekonklusivním TOKS/všichni vyšetřování*	< 3% (akceptovatelná), < 1 % (optimální)
Pozitivita TOKS	jedinci s +TOKS/všichni adekvátně vyšetřování*	N (záleží na typu testu a ev. nastavení cut-off)
Odeslání k TOKS+ KS	jedinci s +TOKS a odeslání ke KS/všichni s +TOKS*	> 90% (akceptovatelná), > 95% (optimální)
PPV pro detekci léze	jedinci s alespoň jednou detekovanou lézí při TOKS+KS/celkový počet jedinců, kteří podstoupili TOKS+KS (dále jen všechny TOKS+KS)*	N
PPV pro detekci adenomu	jedinci s alespoň jedním detekovaným adenomem při TOKS+KS/všechny TOKS+KS*	N
PPV pro detekci pokročilého adenomu	jedinci s alespoň jedním detekovaným pokročilým adenomem při TOKS+KS/všechny TOKS+KS*	N
PPV pro detekci karcinomu	jedinci s alespoň jedním detekovaným KRK při TOKS+KS/všechny TOKS+KS*	N

IK kolonoskopie			
Nekonklusivnost KS	jedinci s nekonklusivní KS/celkový počet všech jedinců, kteří podstoupili KS (SK resp. TOKS+KS), dále jen všechny KS		N
Podíl totálních kolonoskopií (CIR)	jedinci s kompletní KS/všechny KS*		
Lesion detection rate	jedinci s alespoň jednou detekovanou lézí při KS/všechny KS*		N
Adenoma detection rate (ADR)	jedinci s alespoň jedním detekovaným adenomem při KS/všechny KS*		N
Advanced adenoma detection rate (aADR)	jedinci s alespoň jedním pokročilým adenomem při KS/všechny KS*		N
Cancer detection rate	jedinci s alespoň jedním detekovaným karcinomem při KS/všechny KS*		N
Určení dispenzárního intervalu	jedinci s pozitivním nálezem na KS odeslaní k dispenzární KS/všichni s pozitivní KS vyžadující dispenzární KS*	> 90% (akceptovatelná), > 95% (optimální)	
Výskyt komplikací	jedinci s komplikací během či po preventivní KS/jedinci absolvující preventivní KS*		N
Dlouhodobé / Pozdní IK			
Intervalové karcinomy	KRK diagnostikovaný po neg. SCR testu v intervalu mezi bazálním a následným testem, hodnotit s ohledem na incidenci KRK v nescreenované populaci daného věku a pohlaví		N
Incidence KRK	počet pacientů s nově dg. KRK/100 000 obyvatel/rok		N
Mortalita na KRK	počet úmrtí na KRK/100 000 obyvatel/rok		N
Podíl záchytu pokročilých stádií KRK	jedinci s pokročilým stádiem KRK/všechny KRK*		N

PPV: pozitivní prediktivní hodnota; N: není definováno, KRK: kolorektální karcinom; SCR: screening; KS: kolonoskopie, TOKS: test na okultní krvácení do stolice, TOKS+KS: kolonoskopie po pozitivním výsledku TOKS. * za daný časový interval např. rok či screeningový interval

1.7.2 Časné indikátory kvality

Časné IK podávají bezprostřední informaci o efektivitě organizace programu, o spolupráci cílové populace, kvalitě provedení jednotlivých vyšetření až po doporučení screeningového či dispenzárního intervalu. Jsou často definovány jako poměr mezi incidencí správných výkonů a příležitostmi ke správným výkonům nebo podíl výkonů, při kterých byl dosažen předem definovaný cíl (**Tab. 3**). S ohledem na zaměření praktické části disertační práce budou podrobně rozebrány indikátory kvality kolonoskopie a především jejich podskupina: indikátory identifikace patologických nálezů.

Indikátory kvality kolonoskopie

Screening kolorektálního karcinomu je zaměřen na asymptomatické, často zdravé, jedince. Přesto, že je kolonoskopie zlatým standardem ve vyšetření tlustého střeva, jedná se o invazivní vyšetření, které s sebou přináší riziko komplikací (krvácení, perforace, riziko spojené s premedikací či se střevní přípravou). Navíc, jak bylo výše zmíněno, ani kolonoskopie neposkytuje stoprocentní ochranu před kolorektální neoplázií (Baxter, N. N., et al., 2009; Brenner, H., et al., 2011; Lakoff, J., et al., 2008).

Hlavním smyslem monitorace indikátorů kvality kolonoskopie je snížení rizik pro pacienty a zvýšení zachytu kolorektálních neoplázií, resp. rozpoznání lékařů s nedostatečnými výsledky, jejich reedukace ev. odebrání licence, pokud zlepšení výsledků nebude možné. Bylo prokázáno, že již samotné sledování IK vede k jejich zlepšení, a to především při pravidelném hodnocení v intervalu jednoho měsíce (Gurudu, S. R., et al., 2018).

Dle Evropské společnosti pro gastrointestinální endoskopii (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) by základní indikátory kvality kolonoskopie měly splňovat následující podmínky:

- 1) prokázaný klinický dopad či zlepšení kvality života
- 2) jednoznačně definovaná, spolehlivá a jednoduchá metoda či proces měření
- 3) potenciál ke zlepšování daného IK
- 4) aplikovatelnost na všechny úrovně endoskopických pracovišť (Kaminski, M. F., et al., 2017)

V posledních téměř dvaceti letech byla publikována celá řada doporučení popisujících standardy kvality. Ze zahraničních považují za nejvýznamnější doporučení Americké společnosti pro gastrointestinální endoskopii (American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE) (Rex, D. K., et al., 2015) a Evropské společnosti pro gastrointestinální

endoskopii (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) (Kaminski, M. F., et al., 2017). Pro Českou republiku jsou závazné doporučené postupy České gastroenterologické společnosti (Falt, P., et al., 2016). V principu jsou shodná. Liší se počtem hodnotitelných standardů kvality, podrobnou definicí indikátorů a jejich mezními hodnotami. Při posuzování jednotlivých guidelines je však třeba mít na paměti především rozdílná inkluzní kritéria. ASGE přináší doporučení pro screeningové kolonoskopie, ČGS pro preventivní (screeningové a TOKS+ kolonoskopie) a ESGE hodnotí všechny kolonoskopie (často s výjimkou urgentních a ev. terapeutických výkonů). Tato doporučení by tedy neměla být volně zaměnitelná.

Standardy kvality můžeme rozdělit na obecné (**Tab. 4**), platné pro všechny endoskopické výkony, (např. nutnost podpisu informovaného souhlasu či monitorace komplikací) a specifické pro dané vyšetření, např. podíl kompletních kolonoskopií. A dále dle časového hlediska na pre-, peri- (intra-) a postprocedurální.

Tab. 4. **Obecné indikátory kvality endoskopie dle ASGE**

Modifikováno dle (Rex, D. K., et al., 2015)

Indikátor kvality	Hodnota
Preprocedurální	
frekvence výkonů provedených ze správné indikace, která je zdokumentována	> 80 %
frekvence získání a dokumentace informovaného souhlasu	> 98 %
frekvence odebrání anamnézy a provedení fyzikálního vyšetření	> 98 %
frekvence zhodnocení a dokumentace rizika sedace pro pacienta	> 98 %
frekvence profylaktického podání antibiotik	> 98 %
frekvence dokumentace plánu sedace	> 98 %
frekvence zhodnocení vlivu případné antitrombotické léčby	N/A
frekvence provádění dostatečné přestávky mezi jednotlivými výkony	> 98 %
frekvence provedení výkonu plně kvalifikovaným endoskopistou	> 98 %
Intraprocedurální	
frekvence provedení fotodokumentace	N/A
frekvence provedení a dokumentace monitorace sedace	> 98 %
frekvence dokumentace léků, přesného množství a způsobu podání sedace	> 98 %
frekvence dokumentace použití antidot při sedaci	> 98 %
frekvence dokumentace přerušení výkonu pro komplikace sedace	> 98 %
Postprocedurální	
frekvence dokumentace výstupních kritérií pro propuštění pacienta po observaci	> 98 %
frekvence poskytnutí informací pacientovi po výkonu	> 98 %
frekvence dokumentace postupu získání výsledku histopatologického vyšetření	> 98 %
frekvence vytvoření kompletní endoskopické zprávy o výkonu	> 98 %
frekvence dokumentace komplikací vzniklých při výkonu	> 98 %
frekvence výskytu komplikací vzniklých při výkonu	N/A
frekvence a dokumentace postprocedurálních a odložených komplikací	N/A
frekvence získání hodnocení spokojenosti pacientů	N/A
frekvence dokumentace komunikace s odesílajícím lékařem	N/A

N/A = nelze hodnotit (not available), tučně vyznačené indikátory kvality jsou prioritní; ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Americká společnost pro gastrointestinální endoskopii

Ve snaze o zjednodušení a praktické uplatnění vydaných doporučení, bylo společností ESGE definováno sedm oblastí vyžadujících monitoraci. Ke každé z oblastí byl následně přidělen primární (klíčový) a ev. další sekundární indikátor kvality. Klíčové indikátory by měly být implementovány prioritně. **Tabulka č. 6**, umístěná na konci kapitoly, shrnuje doporučení ESGE v porovnání s mezními hodnotami ASGE a ČGS.

Podíl adekvátní střevní přípravy

Adekvátní střevní příprava je základní podmínkou pro provedení kvalitní a bezpečné kolonoskopie. V opačném případě se významně prodlužuje celková doba vyšetření, zvyšuje se riziko přehlédnutí signifikantních kolorektálních lézí (Froehlich, F., et al., 2005; Harewood, G. C., et al., 2003; Lebwohl, B., et al., 2011) či opakování vlastního výkonu, což s sebou přináší diskomfort vyšetřovanému i další finanční náklady plátcům péče. Dle doporučení ASGE by stupeň střevní přípravy měl být hodnocen až po odsátí přebytečného střevního obsahu. Adekvátní střevní příprava je taková, která umožňuje detekovat polypy > 5 mm (Rex, D. K., et al., 2002). ESGE definuje adekvátní střevní přípravu jednoznačně stanovenými minimálními hodnotami validovaných škál např. Bostonská škála (Boston Bowel Preparation Scale, BBPS) ≥ 6 , Ottawská škála (Ottawa Scale) ≤ 7 . Hodnocení střevní přípravy by mělo být nedílnou součástí endoskopické zprávy (resp. dle ASGE > 98% z nich) (Rex, D. K., et al., 2015). Při neadekvátní střevní přípravě je dle ESGE indikováno použití endoskopické irigační pumpy nebo pokračování ve střevní přípravě a opakování vyšetření následující den. Dle Americké společnosti pro gastrointestinální endoskopii je zopakování výkonu do jednoho roku dostačující (Lieberman, D. A., et al., 2012).

Časový interval vyhrazený pro kolonoskopii

Kolonoskopie vyžaduje dostatečný časový interval pro provedení vlastního vyšetření včetně ev. terapeutické intervence, ale i pro odběr anamnézy, podání premedikace a napsání endoskopické zprávy. Časová tíseň, ve snaze o urychlení výkonu, může vést ke zkrácení prohlížečícího času a snížení kvality vyšetření. Bylo prokázáno, že zkrácení doby vytahování endoskopu vede k redukci ADR (Shaukat, A., et al., 2015). Interval vyhrazený pro kolonoskopii by neměl být kratší než 30 minut, resp. 45 minut u TOKS+ kolonoskopie.

Indikace ke kolonoskopii

V endoskopické zprávě musí být jednoznačně uvedena indikace vyšetření, klasifikovaná dle stávajících doporučení ASGE či EPAGE II (European Panel on

the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy II, Evropský panel pro vhodnou indikaci gastrointestinální endoskopie) (Juillerat, P., et al., 2009). V případě pochybností o indikaci vyšetření je možné využít on-line kalkulačtor EPAGE II (<http://www.epage.ch>). Na základě zodpovězených údajů bude na 9 stupňové škále určena míra vhodnosti kolonoskopie (0-3 nevhodná, ≥ 7 vhodná/nezbytná, 4-6 nejistá indikace).

Úspěšnost dosažení spodiny céka, cecal intubation rate (CIR)

Intubací céka rozumíme dosažení dna céka, při kterém se distální část endoskopu nachází proximálně od Bauhinské chlopně (Rex, D. K., et al., 2015) resp. endoskopista je schopen kompletně přehlédnout celé cékum včetně ústí appendixu a Bauhinské chlopně (Kaminski, M. F., et al., 2017). Dosažení céka by mělo být dokumentováno obrazovou (fotografií/videem) i písemnou formou. Odborné společnosti se liší v inkluzních kritériích pro výpočet CIR. Dle ASGE do výpočtu CIR nemají být zařazeny kolonoskopie ukončené pro neadekvátní střevní přípravu a těžkou kolitidu (Rex, D. K., et al., 2015). Dle Evropské komise pro screening KRK by neměli být započítáváni pacienti s obturujícím KRK vyžadujícím operaci (Moss, S., et al., 2010). ESGE vynechává pouze terapeutické a urgentní kolonoskopie, neboť incidence obturujících KRK je napříč endoskopickými jednotkami zhruba stejná a o pracovišti s vyšším podílem neadekvátní střevní přípravy je dobré vědět. Minimální požadovaná hodnota CIR je ≥ 90 % (Kaminski, M. F., et al., 2017; Rembacken, B., et al., 2012). Nicméně napříč odbornými společnostmi se jedná o jeden z prioritních indikátorů kvality, jelikož nízký CIR ($< 80\%$) je spojen se signifikantně vyšším rizikem vzniku intervalového KRK (Baxter, N. N., et al., 2011). Mezi rizikové faktory inkompletní kolonoskopie patří, kromě kvality střevní přípravy (Hsu, C. M., et al., 2012), i ženské pohlaví, vyšší věk a nízké BMI (index tělesné hmotnosti, body mass index) vyšetřovaného jedince a dále nezkušenost endoskopisty vyjádřená nízkým počtem provedených výkonů (Bernstein, C., et al., 2005; Park, H. J., et al., 2013).

Vhodná polypektomická technika

Vhodná technika polypektomie, tedy preference polypektomie kličkou (za tepla tzv. hot snare či za studena; tzv. cold snare) a rezervování kleští pouze na polypy ≤ 3 mm, snižuje riziko inkompletního odstranění polypu. Odhaduje se, že inkompletní polypektomie je příčinou až 19 % všech intervalových KRK (Robertson, D. J., et al., 2014). Odstranění 4 mm a větších polypů kleštěmi je spojeno s vyšším rizikem nekompletního snesení kolorektální neoplázie (Lee, C. K., et al., 2013). Jejich použití je však technicky méně náročné a umožňuje

odstranění polypů i v hůře přístupných lokalizacích či méně zkušenými endoskopisty. Řešením by u lézí ≤ 6 mm mohlo být použití objemných „jumbo“ kleští, které vykazují srovnatelné riziko inkompletní polypektomie, bez zvýšení rizik krvácení či perforace, v porovnání s „cold snare“ technikou (Desai, S., et al., 2019).

Tetováž místa suspektních lézí

Po odstranění ploché léze ≥ 20 mm lokalizované mimo rektum a cékum by místo resekce mělo být označeno tetováží. Toto doporučení platí zvláště pro vkleslé ploché léze (0-IIc, dle Pařížské klasifikace) či negranulární/smíšené typy horizontálně rostoucí léze (LST, laterally spreading tumor), u kterých je vyšší pravděpodobnost záchytu invazivního karcinomu. Tetováž urychluje znovunalezení místa resekce při dispenzární kolonoskopii či chirurgické resekci, je-li indikována (Wang, R., et al., 2016).

Vybavení resekátů

Vybavení a odeslání resekované léze k histopatologickému vyšetření je zcela zásadní pro přesné určení termínu ev. dispenzární kolonoskopie. V rámci screeningového programu ve Velké Británii bylo 16,6 % detekovaných KRK zachyceno v adenomovém polypu. S velikostí polypu rostlo i riziko maligního zvratu, které bylo u polypů < 9 mm 0,29% zatímco u lézí nad 30 mm 10,2% (Bressler, B., et al., 2004). Histologické vyšetření všech odstraněných polypů včetně těch diminutivních je ekonomicky značně nákladné. S ohledem na nízké riziko maligního zvratu polypů ≤ 5 mm je dle doporučení ESGE možné zvolit strategii „resect and discard“, tedy odstranit a zahodit. Tento postup může zvolit pouze zkušený endoskopista po optické diagnostice za pomoci virtuální nebo konvenční chromoendoskopie (Kaminski, M. F., et al., 2014). Uvedený indikátor je cílen na podíl polypů ≥ 5 mm, odstraněných a vybavených k histopatologickému vyšetření.

Pokročilé zobrazovací techniky

Před odstraněním léze s vkleslou komponentou (0-IIc dle Pařížské klasifikace) či negranulární/smíšené horizontálně rostoucí léze je nezbytné provést optickou diagnostiku za pomoci konvenční či virtuální chromoendoskopie (Kaminski, M. F., et al., 2014). Chromodiagnostika umožní přesnější odhad hloubky invaze a určení okrajů léze, což přispěje k volbě adekvátní terapeutické techniky a jejímu kompletnímu odstranění (Kaminski, M. F., et al., 2017).

Adekvátní popis morfologie polypu

Konkrétní nároky na zobrazení a popis detekovaných lézí klade t. č. pouze doporučení ESGE (Kaminski, M. F., et al., 2017). U každé kolorektální neoplázie by v endoskopické zprávě měla být zaznamenána lokalizace, velikost a u povrchových lézí i popis dle Pařížské klasifikace (Kudo, S., et al., 2008). Tato v současné době nejrozšířenější morfologická klasifikace dělí povrchové léze na polypoidní a nepolypoidní. Polypoidní léze prominují nad okolní sliznici, jejich výška je větší než poloměr a jsou vyšší než zavřené bioptické kleště (2,5 mm). Mohou být stopkaté (typ 0-Ip) nebo přisedlé (typ 0-Is). Nepolypoidní léze mohou být lehce vyvýšené (typ 0-IIa), ploché (typ 0-IIb), lehce vkleslé (typ 0-IIc) nebo vyhloubené (typ 0-III) (**Tab. 5**).

Hlavní význam Pařížské klasifikace je ve zvýšení povědomí o subtilních kolorektálních lézích, což umožňuje jejich následnou detekci. A dále ve zlepšení predikce submukózní invaze, jejíž riziko roste směrem k 0-III.

Tab. 5. **Pařížská klasifikace povrchových lézí**; modifikováno dle (Kudo, S., et al., 2008)

Typ	Skupina	Morfologie
Polypoidní	0-Ip	stopkaté
	0-Is	přisedlé
Nepolypoidní	0-IIa	povrchové vyvýšené
	0-IIb	ploché
	0-IIc	povrchové vkleslé
Nepolypoidní vyhloubené	0-III	vyhloubené
<i>Smíšené</i>	<i>př. 0-IIa + 0-IIc</i>	

Podíl komplikací

Monitorace komplikací (perforace, krvácení, mortality) patří, napříč odbornými společnostmi, mezi základní indikátory kvality. Definice jednotlivých komplikací se v čase však vyvíjí. Intraprocedurální krvácení či mikroperforace, které endoskopista ad hoc vyřeší a nezmění se tím další terapeutický postup, již nemusí být považovány za komplikace. A například technika endoskopické transmurální resekce umožňuje odstranění léze v celé šíři stěny trávicí trubice se současným uzávěrem vzniklého defektu. Tedy perforace je nedílnou součástí tohoto terapeutického výkonu.

Krvácení je nejčastější komplikací polypektomie. Dělíme jej na časné, diagnostikované během výkonu nebo před propuštěním pacienta, a na odložené. Dle doporučení ASGE není časné krvácení považováno za komplikaci, pokud si nevyžádá hospitalizaci, podání transfuse,

chirurgický výkon (Rex, D. K., et al., 2015) či navíc dle ESGE nedojde k prodloužení hospitalizace či indikaci neplánované kolonoskopie (Kaminski, M. F., et al., 2017).

Naopak perforace doporučuje ASGE, na rozdíl od ESGE, monitorovat kompletně, včetně případů časných nekomplikovaných ad hoc endoskopicky ošetřených. Příčinou perforace je poškození střevní stěny polypektomickou kličkou nebo tepelnou nekrózou v místě polypektomie, která vede k perforaci do několika hodin po vlastním výkonu. Časné poznání perforace je předpokladem úspěšné léčby.

Dle rozsáhlé meta-analýzy populačních studií byla celková prevalence perforace, krvácení a mortality 0,5; 2,6/1 000 a 2,9/100 000 kolonoskopií respektive, s vyšším zastoupením u terapeutických výkonů (perforace 0,8/1 000, krvácení 9,8/1 000). Nižší podíl komplikací byl zaznamenán u screeningové a dispenzární kolonoskopie ve srovnání s diagnostickou KS. Mezi lety 2001 a 2015 došlo ke snížení incidence post-polypektomického krvácení z 6,4 na 1,0/1 000, zatímco prevalence perforace a mortality zůstala prakticky neměnná (Reumkens, A., et al., 2016).

S ohledem na velice nízkou frekvenci jednotlivých komplikací, je doporučeno monitorovat celkové komplikace za časový úsek:

- 1) časně komplikace, nežádoucí účinky a poškození pacientů
- 2) 7 denní rehospitalizace (minimální standard $\leq 0,5 \%$)
- 3) 30 denní mortalita

Pro zlepšení zachytu pozdních komplikací je doporučeno telefonicky kontaktovat přímo pacienty, sledovat všechna neplánovaná přijetí pacientů do nemocnice nebo hodnotit data plátců zdravotní péče do 30 dnů po kolonoskopii. Realizace takového požadavku v praxi je však problematická.

Zkušenost pacienta

Kolonoskopie může být pro pacienty nepříjemnou a bolestivou zkušeností, která je (i jejich blízké) může odradit od participace na screeningovém programu, či podstoupení dispenzární či diagnostické kolonoskopie. Ani premedikace neodstraní úplně bolest během vyšetření, má jen malý vliv na postprocedurální bolest a zvyšuje rizika komplikací. Z tohoto důvodu je monitorace spokojenosti pacienta včetně peri- a post-procedurální bolesti zcela zásadním, nicméně nově zavedeným indikátorem kvality (Kaminski, M. F., et al., 2017). Optimální je použití validovaných dotazníků (Globální stupnice hodnocení, Global Rating Scale, GRS (Sint Nicolaas, J., et al., 2012) a Gastronet (Hoff, G., et al., 2006)), které vyplní sám pacient. Neboť byl prokázán nízký stupeň korelace mezi bolestí zaznamenanou lékařem

či sestrou a bolestí skutečně vnímanou pacientem. Pro hodnocení samotné bolesti lze využít i v ČR etablovanou vizuální analogovou škálu bolesti (Skovlund, E., et al., 2005).

Vhodná dispenzarizace po polypektomii

Riziko záchytu pokročilého adenomu či karcinomu při kontrolní kolonoskopii záleží na kvalitě bazální kolonoskopie (viz. výše), počtu a charakteru odstraněných polypů (velikost, stupeň neoplázie, histologický charakter) a rizikových faktorech nemocného (věk, rodinná a osobní anamnéza).

Po vstupní kolonoskopii by měla být každému jedinci stanovena výše rizika vzniku kolorektální neoplázie a odpovídající interval dispenzární kolonoskopie. EU guidelines rozlišují tři stupně rizika (nízké, střední a vysoké) (Atkin, W. S., et al., 2012), doporučení ČGS (Falt, P., et al., 2016) a ESGE pouze stupně dva (Hassan, C., et al., 2013; Kaminski, M. F., et al., 2017) a ASGE doporučení se nachází na půl cesty (dva stupně a několik výjimek) (Lieberman, D. A., et al., 2012).

Screeningovou kolonoskopií s negativním nálezem je dle všech guidelines vhodné zopakovat za 10 let. ESGE, EU a ČGS doporučení zahrnují do 10letého intervalu i jedince s 1-2 malými (< 10mm) tubulárními adenomy, zatím co ASGE připouští jejich časnější kontrolu (interval 5-10 let).

Jedinci s ≥ 3 malými adenomy, nebo adenomem s vilózní strukturou, dysplázií vyššího stupně (high grade dysplasia, HGD) nebo velikostí ≥ 1 cm by měli podstoupit kolonoskopií za 3 roky. Specifikem EU guidelines je roční dispenzární interval nejrizikovější skupiny (≥ 5 malých adenomů, nebo adenom ≥ 2 cm), který má za cíl detekovat synchronní léze nezachycené prvním vyšetřením. ASGE, ESGE ani ČGS interval po 1 roce nedoporučují a apelují na kvalitu kolonoskopie a minimalizaci rizik přehlédnutí léze.

Spodina léze ≥ 10 mm po piece-meal resekci by měla být zkontrolována za 3-6 měsíců, k vyloučení lokální reziduální neoplázie (LRN).

V případě negativního nálezu na dispenzární kolonoskopií (žádné nebo 1-2 malé tubulární adenomy) se interval k provedení druhé dispenzární kolonoskopie prodlužuje na 5 let (Atkin, W. S., et al., 2012; Falt, P., et al., 2016; Hassan, C., et al., 2013; Kaminski, M. F., et al., 2017).

Zatím není jednoznačná shoda na horní věkové hranici pro ukončení dispenzarizace rizikových skupin, která se t. č. pohybuje mezi 75 a 85 rokem věku. Měla by být stanovena s ohledem na celkový stav nemocného, komorbiditu, předchozí endoskopické nálezy

a i s přihlédnutím k očekávané délce dožití. Pro jedince s limitovanou očekávanou délkou dožití (kratší než 10 let) již dispenzární kolonoskopie nepředstavuje benefit.

Monitoraci všech uvedených indikátorů kvality velmi usnadní použití počítačového systému (endoscopy reporting system) umožňujícího strukturované psaní endoskopické zprávy, propojení databáze s ostatními lékařskými i administrativními záznamy a především snadnou extrakci dat pro účely hodnocení kvality, tedy bez nutnosti jejich manuálního zadávání (Bretthauer, M., et al., 2016). Ještě o krok dál je metoda Natural language processing (NLP), umožňující extrakci klíčových slov i z nestrukturovaného textu. Nejedná se však o prosté vyhledávání klíčových slov. NLP používá kontextu k ozřejmení opravdového slovního významu. Recentní práce Naylor J. et al. udává 100% přesnost této počítačově-lingvistické metody v hodnocení detekce adenomů (ADR, adenoma detection rate) a pilovitých lézí (SDR, serrated polyp detection rate) (Naylor, J., et al., 2018).

Indikátory identifikace patologických nálezů, mezi které zahrnujeme adenoma detection rate a jeho alternativy: polyp detection rate a adenoma per colonoscopy, patří mezi zcela zásadní indikátory kvality kolonoskopie, neboť odráží schopnost endoskopisty realizovat primární cíl vyšetření. Prohlížečský čas je doplňkovým indikátorem, který má být sledován v případě suboptimálních výsledků. Totální kolonoskopie s dosažením dna céka a adekvátní střevní příprava jsou pak nezbytnou podmínkou konklusivního vyšetření.

Adenoma detection rate (ADR)

Definice a mezní hodnoty:

Vzhledem k výrazné odlišnosti v zachytu kolorektálních adenomů a časných karcinomů mezi jednotlivými endoskopisty (Bretthauer, M., et al., 2016; Corley, D. A., et al., 2014; Kaminski, M. F., et al., 2010; van Rijn, J. C., et al., 2006; Zorzi, M., et al., 2017) byl pro zajištění kvality provedených kolonoskopií navržen v roce 2002 nový indikátor kvality tzv. adenoma detection rate (Rex, D. K., et al., 2002). ADR je dle ASGE definován jako podíl pacientů, kteří podstoupí screeningovou kolonoskopii a je u nich detekován minimálně jeden adenom, k celkovému počtu provedených screeningových kolonoskopií. Minimální požadovaná výše ADR pro obě pohlaví, muže a ženy je 25, 30, respektive 20 % (Rex, D. K., et al., 2015).

V Evropě, s ohledem na rozdílné metody screeningu KRK (Guittet, L., et al., 2007) a věk cílové populace (Imperiale, T. F., et al., 2002) v jednotlivých státech, byla minimální

mezní hodnota pro ADR do roku 2017 zcela ponechána na národních radách pro screening KRK. Následně vydaná ESGE guidelines (Kaminski, M. F., et al., 2017) rozšířila inkluzní kritéria na všechny KS jedinců nad 50 let věku, s výjimkou urgentních a terapeutických výkonů.

Česká gastroenterologická společnost doporučuje počítat ADR u všech preventivních kolonoskopií (Falt, P., et al., 2016), což vyplývá z již dobře zavedené spolupráce s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity spravující on-line Registr screeningových (resp. správněji preventivních) kolonoskopií.

Přes rozdílná inkluzní kritéria zůstává minimální požadovaná výše ADR napříč odbornými společnostmi zatím shodně na 25% pro obě pohlaví. V následujících letech lze očekávat jejich zpřísnění a upřesnění mezních hodnot ADR s ohledem na cílovou populaci či lépe sjednocení inkluzních kritérií napříč odbornými společnostmi.

Výhody ADR

- ADR je zcela zásadním indikátorem kvality kolonoskopie, neboť podává informaci o kvalitě inspekce střešní sliznice. Odráží jak kvalitu střešní přípravy, tak i schopnost endoskopisty adekvátně prohlédnout sliznici tlustého střeva.
- ADR je inverzně asociován s intervalovým KRK. Kaminski et al. prokázal 10x vyšší riziko vzniku intervalového kolorektálního karcinomu u jedinců vyšetřených endoskopisty s $ADR < 20\%$, v porovnání s pacienty lékařů s $ADR \geq 20\%$ (Kaminski, M. F., et al., 2010).
- ADR je inverzně asociován s úmrtím na intervalový KRK (Kaminski, M. F., et al., 2010). Každé navýšení ADR o 1 % je spojeno s 3% snížením rizika vzniku a 5% snížením rizika úmrtí na intervalový KRK (Corley, D. A., et al., 2014).
- Vyšší ADR je asociován s redukcí rizika proximálního i distálního intervalového KRK u obou pohlaví (Corley, D. A., et al., 2014).
- Detekce pilovitých lézí též silně koreluje s ADR (Zorzi, M., et al., 2016).

Nevýhody ADR

- Základní nevýhodou ADR je nutnost dohledání výsledku histologie, což je časově i personálně náročné. Tato skutečnost se podílí na nízké compliance endoskopistů s monitorací ADR (Bisschops, R., 2018).

- Strategie „jeden a dost“ („one and done“) patří mezi další nevýhody ADR. Po nalezení a snesení jednoho adenomového polypu může dojít ke snížení motivace endoskopisty nacházet další, neboť odstranění více adenomů již ADR nenavýší. Tuto domněnku potvrdil Wang et al. (Wang, H. S., et al., 2013) v retrospektivní studii, ve které se lékaři se shodným ADR významně lišili v průměrném počtu odstraněných adenomů u pacienta. Tento fakt mohou ovlivnit i plátcí zdravotní péče, pokud proplácí pouze jednu polypektomii/výkon.
- Pokud jsou do výpočtu ADR zahrnuty pouze screeningové (ASGE) (Rex, D. K., et al., 2015) či preventivní (ČGS) (Falt, P., et al., 2016) kolonoskopie a nikoliv veškeré kolonoskopie jedinců ≥ 50 let věku, může docházet k tzv. „indikačnímu gamingu“. V případě více možných indikací ke KS (např. věk 60 let, dosud nekolonoskopován, enterorhagie, změna defekačního stereotypu), si lékař může určit indikaci až po ukončení vyšetření. V případě nálezu susp. adenomu zvolí screening, v opačném případě diagnostickou kolonoskopií. Tímto způsobem si může uměle zvyšovat své ADR (Rex, D. K., Ponugoti, P. L., 2017)

Polyp detection rate (PDR)

Definice a mezní hodnoty:

Alternativním indikátorem reflektujícím kvalitu inspekce střešní sliznice je polyp detection rate, který je definován jako podíl pacientů, kteří podstoupí screeningovou kolonoskopií a je u nich detekován minimálně jeden polyp, k celkovému počtu provedených screeningových kolonoskopií (Rex, D. K., et al., 2015). Inkluzní kritéria pro výpočet PDR se liší, identicky s ADR, s ohledem na guidelines jednotlivých odborných společností.

Minimální standardní hodnota PDR, odpovídající ADR 25 %, byla ESGE stanovena na 40 % (Francis, D. L., et al., 2011; Kaminski, M. F., et al., 2017).

Výhody PDR:

- PDR nevyžaduje histologickou verifikaci
- Lze jej spočítat i z administrativních dat, např. z dat plátců zdravotní péče
- Je hodnotitelný externě, tedy objektivně. Na rozdíl od ADR, který je v ČR t. č. hodnotitelný pouze v rámci téže instituce
- Hodnocení PDR je rychlé a výsledek je zjistitelný již v době ukončení kolonoskopie

- Další výhodou PDR je kompatibilita s metodou „resect and discard“, tedy přístupem při kterém se polypy s nízkým rizikem maligního zvratu (≤ 5 mm) endoskopicky odstraní, ale neposílají k histologickému vyšetření (Kaminski, M. F., et al., 2014).
- Bylo prokázáno, že PDR je inverzně asociován s proximálním intervalovým KRK (Baxter, N. N., et al., 2011). Jedná se tedy o klinicky relevantní indikátor.

Nevýhody PDR:

- Gaming, snaha o umělé zlepšení hodnoty indikátoru odstraňováním klinicky nerelevantních např. hyperplastických polypů, může vést ke snížení validity PDR. Cílená polypektomie neindikovaných lézí by navíc mohla vést k nárůstu nákladů na vlastní kolonoskopii, histologii a i ke zvýšení počtu komplikací.

Adenoma per colonoscopy (rate) (APC)

Definice a mezní hodnoty:

Alternativní indikátor k ADR, definovaný jako celkové množství detekovaných adenomů, k celkovému množství provedených kolonoskopií, má celou řadu synonym: mean adenoma per patient/procedure (MAP); adenoma detection index (ADI), mean number of adenomas per colonoscopy/procedure aj.

Výhody APC:

- Korelace APC s ADR, prokázaná četnými retrospektivními studiemi (Abdelfatah, M. M., et al., 2017; Gessl, I., et al., 2019; Kahi, C. J., et al., 2014; Mikoviny Kajzrlíková, I., et al., 2019)
- Byla prokázána inverzní korelace APC s intervalovým KRK (Kaminski, M. F., et al., 2016)
- APC, oproti ADR, lépe odráží inspekci kolon v celé jeho délce (Barclay, R. L., et al., 2006).
- APC přináší přesnější rozlišení endoskopistů dle schopnosti detekovat kolorektální adenomy, a to i mezi jedinci se shodným ADR (Denis, B., et al., 2014; Denis, B., et al., 2011; Park, S. K., et al., 2016).
- Z principu definice výpočtu průměrného počtu detekovaných adenomů, APC řeší nevýhodu ADR „one and done“

- APC lze považovat za t. č. nejpřesnější indikátor detekce kolorektální neoplázie (Denis, B., et al., 2014; Park, S. K., et al., 2016)

Nevýhody APC:

- Zavedení APC do běžné praxe by mohlo vést ke zvýšení nákladů. Ve snaze o doložení maximálního APC by endoskopista mohl být nucen dávat každý polyp do separátní zkumavky. Tento problém by mohla vyřešit fotografie, která by prokázala přítomnost mnohočetných polypů v jedné lokalizaci.
- Manuální dohledávání výsledků histologie všech polypů představuje ještě větší časovou i personální zátěž než výpočet ADR.
- S ohledem na výše uvedené lze očekávat nejnižší compliance endoskopistů s výpočtem APC.
- Dosud nebyly stanoveny cílové ani minimální mezní hodnoty APC

Prohlížeční čas (withdrawal time, Wt)

Prohlížeční čas je dle ESGE definován, jako doba strávená prohlížením sliznice během vytahování endoskopu (od céka po anální kanál) u negativní screeningové nebo diagnostické kolonoskopie (s výjimkou urgentních a inkompletních výkonů) (Kaminski, M. F., et al., 2017). Indikátor vychází z předpokladu, že správná technika inspekce střevní sliznice zabere jistý čas. Dosažení alespoň 6 minutového Wt je asociováno s vyšším ADR (Barclay, R. L., et al., 2006) a zvýšenou detekcí pravostranných pilovitých lézí (de Wijkerslooth, T. R., et al., 2013). Dále bylo prokázáno, že prodloužení prohlížečního času o 1 minutu vede k absolutnímu zvýšení ADR o 3,6 % a odpovídajícímu snížení rizika vzniku intervalového KRK (Shaukat, A., et al., 2015). Nicméně zvyšování prohlížečního času nad 10 minut již další benefit nepřináší (Abazov, V. M., et al., 2016). Proto byl minimální a cílový prohlížeční čas během kolonoskopie stanoven na 6, respektive 10 minut.

Jedná se o indikátor identifikace patologických nálezů, který je až druhotný po ADR (a jeho alternativách). Monitorace Wt je indikována pouze u jedinců s celkovým ADR < 25 % (Rutter, M. D., et al., 2013). Referování o průměrném Wt u endoskopistů s ADR vyšším, než je cílová mez, nemá valný význam.

Tab. 6. **Indikátory kvality kolonoskopie, srovnání doporučení ESGE, ASGE, ČGS** (Falt, P., et al., 2016; Kaminski, M. F., et al., 2017; Rex, D. K., et al., 2015).

Typ indikátoru	Indikátor kvality	ESGE (minimální/cílový standard)	ASGE (cílová hodnota)	ČGS (minimální hodnota)
Preprocedurální	Podíl adekvátní střevní přípravy	≥ 90 % / ≥ 95 %	≥ 85 %	> 90 %
	Časový interval vyhrazený pro kolonoskopii	30min pro SK, 45min pro TOKS+KS	N/A	N/A
	Indikace ke kolonoskopii (dokumentována)	≥ 85 % / ≥ 95 %	> 80 %	N/A
Kompletnost vyšetření	CIR	≥ 90 % / ≥ 95 %	≥ 90 % / ≥ 95 % (SCR)	≥ 95 %
Identifikace patologických nálezů	ADR	≥ 25 % / NA	≥ 25 % (ženy≥20%, muži≥30%)	≥ 25 % (ženy≥20%, muži≥30%)
	PDR	≥ 40 %	N/A	N/A
Řešení patologie	Prohlížeč čas	6 minut / 10 minut	≥ 6 minut	≥ 6 minut
	Vhodná polypektomická technika	≥ 80 % / ≥ 90 %	N/A	N/A
	Vybavení resekátů	≥ 90 % / ≥ 95 %	N/A	N/A
	Tetováž místa suspektních lézí	NA / 100 %	N/A	N/A
	Pokročilé zobrazovací techniky	NA / 100 %	N/A	N/A
Komplikace	Adekvátní popis morfologie polypu	NA / 100 %	N/A	N/A
	Podíl komplikací	N/A	perforace všechny KS<1:500; SCR: <1:1000 krvácení po EPE < 1%	N/A
Zkušenost pacienta	Zkušenost pacienta	N/A	N/A	N/A
Postprocedurální	Vhodná dispenzarizace po polypektomii	N/A	≥ 90 %	N/A

N/A: not available, hodnota není k dispozici; SCR: screening; CIR: úspěšnost dosažení céka; ADR: adenoma detection rate; PDR: polyp detection rate; TOKS+ KS: kolonoskopie následující po pozitivním testu na okultní krvácení do stolice; ČGS: Česká gastroenterologická společnost; ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Americká společnost pro gastrointestinální endoskopii; ESGE: European society of gastrointestinal endoscopy, Evropská společnost pro digestivní endoskopii; EPE: endoskopická polypektomie; KS: kolonoskopie

1.8 Screening kolorektálního karcinomu v Evropě

Screening KRK v Evropě se neustále vyvíjí. Je zde patrný odklon od oportunního k centrálně organizovanému populačnímu screeningu. Nově zaváděné programy např. ve Slovinsku jsou již od začátku populační. V Evropské unii je 152 miliónů mužů a žen ve věku 50-74 let. Na 110 miliónů z nich (72 %) cílí 23 členských států EU, které program screeningu KRK již zavedly, zavádějí či plánují zavést. Jedná se o téměř zdvojnásobení počtu oproti roku 2007, kdy populační screening v EU by zaměřen pouze na 57,9 miliónů obyvatel (Basu, P., et al., 2018). Většina států EU převzala doporučený věkový interval pro screening (50-74 let). Česká republika a Rakousko (Burgenland) zvolili rozmezí širší, Kypr, Estonsko, Maďarsko aj. naopak užší.

Screeningové testy užívané v zemích EU nejsou jednotné. V Nizozemí, Velké Británii, Itálii a Slovinsku je preferován FIT s nastavitelným cut-off. Naopak Finsko zůstává u zavedeného systému gTOKS. Screeningový interval u programů založených na TOKS je 2 roky ve všech zemích s výjimkou Rakouska (roční interval) a ČR s Německem (roční interval ve věku 50-54 let). Jednorázový populační screening byl zaveden v Polsku (screeningová kolonoskopie), ve Velké Británii a v Itálii-Piemont (flexibilní sigmoidoskopie). V případě negativního nálezu je další screeningová kolonoskopie prováděna v desetiletém (ČR, Rakousko, Německo) ev. v pětiletém (Řecko) intervalu (Basu, P., et al., 2018).

1.9. Screening kolorektálního karcinomu v České republice

1.9.1 Organizace screeningového programu v České republice

V ČR probíhá varianta populačního screeningu, ve které k účasti na programu zve praktický lékař (nebo u žen i gynekolog) a cíleně jsou vyhledáváni pouze ti jedinci, kteří se programu neúčastní. Tímto je podchycena celá cílová populace, tedy můžeme mluvit o populačním screeningu.

Národní program screeningu KRK byl v České republice, jako ve druhé zemi na světě, zahájen již v roce 2000. Asymptomatickým jedincům od 50 let věku byl nabídnut gTOKS, následován kolonoskopií v případě jeho positivity. Od roku 2006 jsou anonymně individuální data pacientů, kteří podstoupí preventivní kolonoskopii, manuálně zadávána do on-line databáze, Registru screeningových kolonoskopií, a následně hodnocena ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno (IBA) (Zavoral, M., et al., 2016). S ohledem na nové poznatky medicíny založené na důkazech, došlo v průběhu let i k úpravě designu screeningového programu. Od roku 2009 byla do programu zahrnuta screeningová kolonoskopie (dříve nazývána primární screeningovou kolonoskopií) a imunochemické testy na okultní krvácení do stolice, které od r. 2014 gTOKS zcela nahradily. V současné době je bezpříznakovým jedincům od 50 do 54 let věku nabízen FIT v jednoletém intervalu a TOKS+ kolonoskopie (dříve screeningová KS) v případě jeho positivity. Od 55 let věku má každý občan ČR možnost volby mezi opakováním FIT ve dvouletém intervalu a screeningovou kolonoskopií v desetiletém intervalu (**Obr. 5 a 6**). Zároveň byla vytvořena síť specializovaných endoskopických jednotek, „Center pro screeningovou kolonoskopii“. Kromě praktických lékařů a gastroenterologů byli do screeningu od r. 2009 zahrnuti i ambulantní gynekologové (Suchanek, S., et al., 2014).

Základním předpokladem efektivního screeningového programu, který má potenciál ovlivnit epidemiologická data, je dostatečná participace cílové populace. Zavedenými změnami (FIT, screeningová kolonoskopie, participace ambulantních gynekologů) došlo ke zvýšení pokrytí cílové populace na 26,5 %, nicméně pro signifikantní dopad na epidemiologická data je nezbytná účast násobně vyšší (minimálně 45%, optimálně až 65%) (Segnan, N., Patnick, J., von Karsa L., et al., 2010).

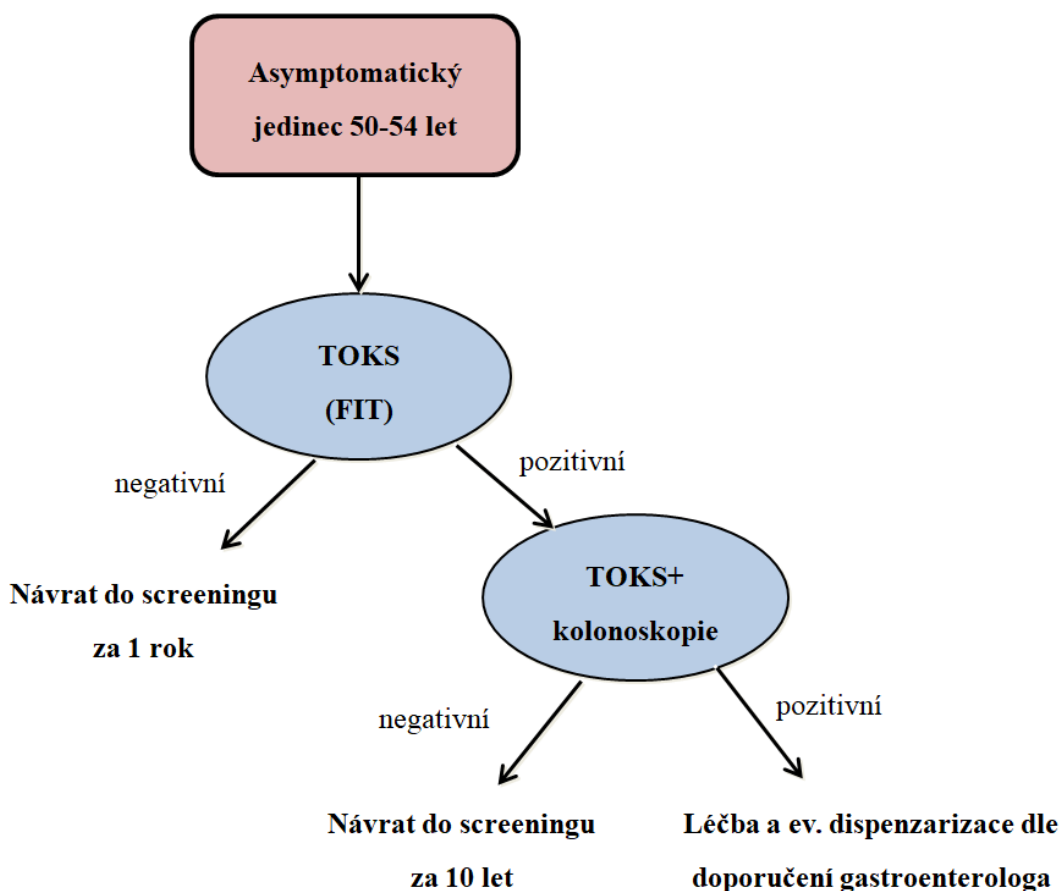
V roce 2014 byl, za účelem zvýšení adherence cílové populace, zaveden program adresného zvaní. Tím došlo ke změně programu z oportunního na variantu populačního. Občanům mladším 70 let, kteří se preventivních programů dlouhodobě neúčastní, jsou

zdravotními pojišťovnami zasílány dopisy s informacemi a pozvánkou ke screeningu kolorektálního karcinomu a ženám navíc i ke screeningu karcinomu mammy a děložního čípku. Na programu adresného zvaní se podílí odborné lékařské společnosti, Ministerstvo zdravotnictví ČR a plátcí zdravotní péče.

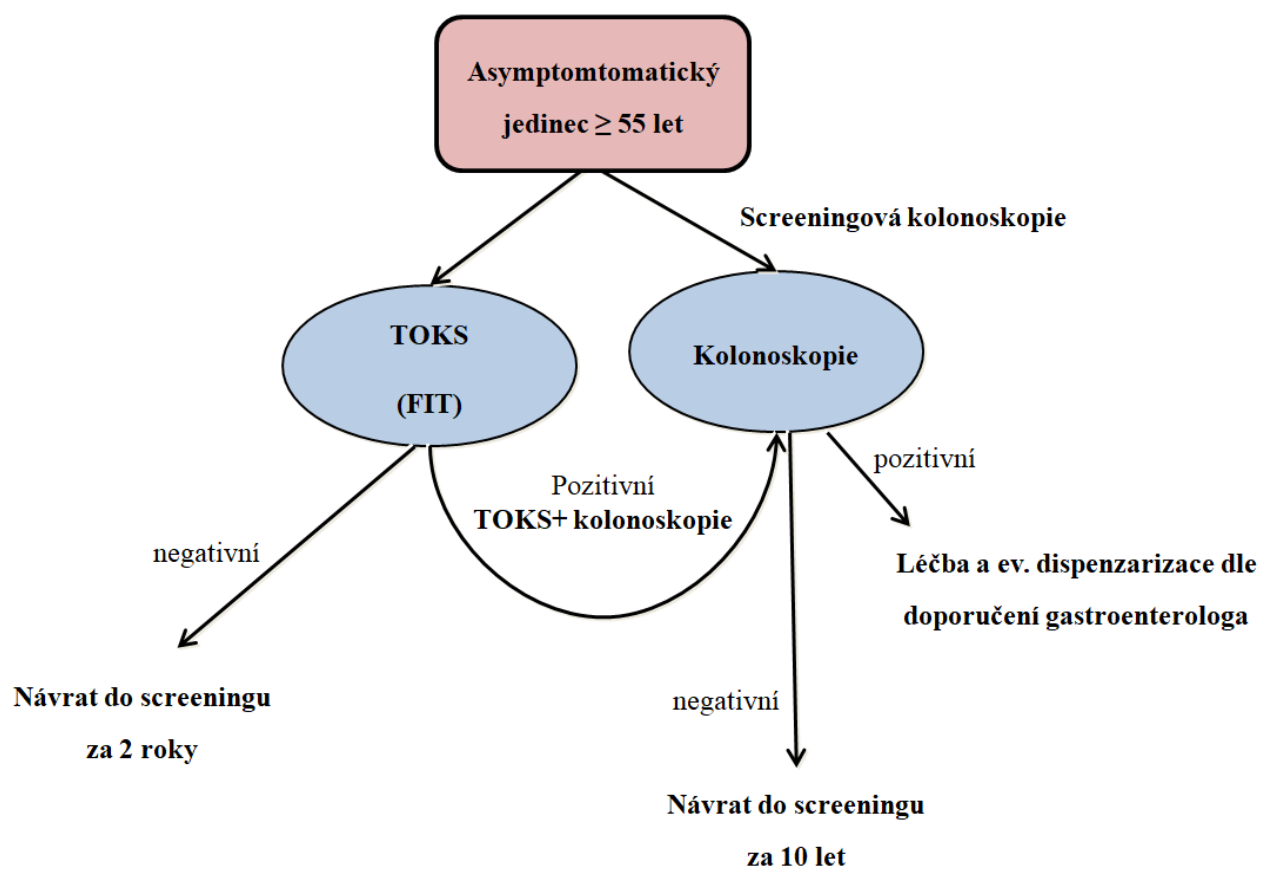
Pojištěnci ve věku 50-70 let jsou zváni k účasti na kolorektálním screeningu, pokud splňují následující požadavky:

- nemají žádný záznam o léčbě kolorektálního karcinomu
- nemají žádný záznam o absolvování TOKS (v posledních 3 letech) či preventivní kolonoskopie (v posledních 5 letech)
- nebyl u nich vykázán terapeutický kolonoskopický či chirurgický výkon (v posledních 4 letech)
- zároveň jsou alespoň 4 roky pojištěnci dané zdravotní pojišťovny

Jedincům, kteří se do screeningu nezapojí, resp. není u nich vykázán příslušný screeningový kód, jsou dopisy zasílány opakovaně.



Obr. 5. Screening KRK v ČR: asymptomatictí jedinci ve věku 50-54 let; modifikováno dle (Vojtěchová, G., et al., 2015)



Obr. 6. Screening KRK v ČR: asymptomatické jedince ve věku 55 let a více; modifikováno dle (Vojtěchová, G., et al., 2015)

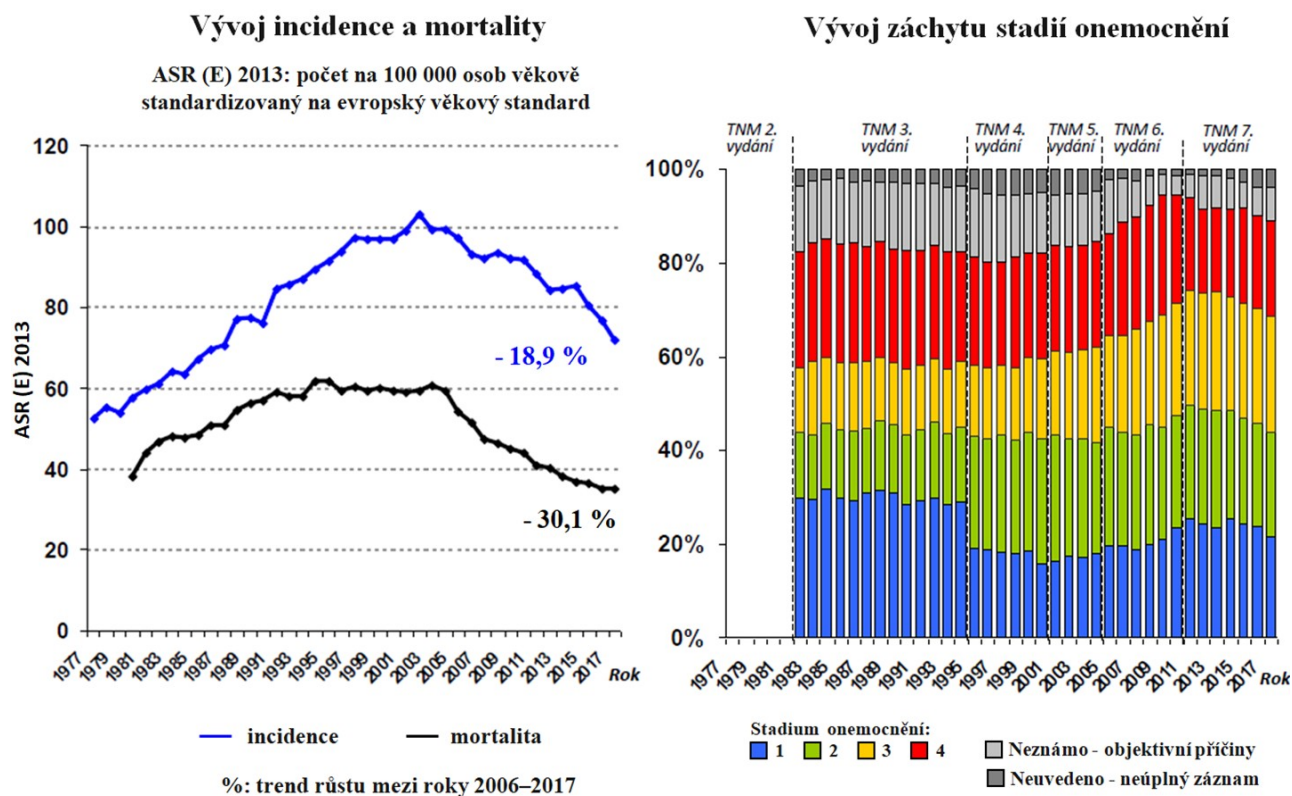
1.9.2 Výsledky screeningového programu v České republice

Program screeningu kolorektálního karcinomu je v České republice zaměřen na asymptomatické jedince ve věku ≥ 50 let. Horní věková hranice stanovena není. Cílová populace v roce 2018 čítala 4 085 751 jedinců.

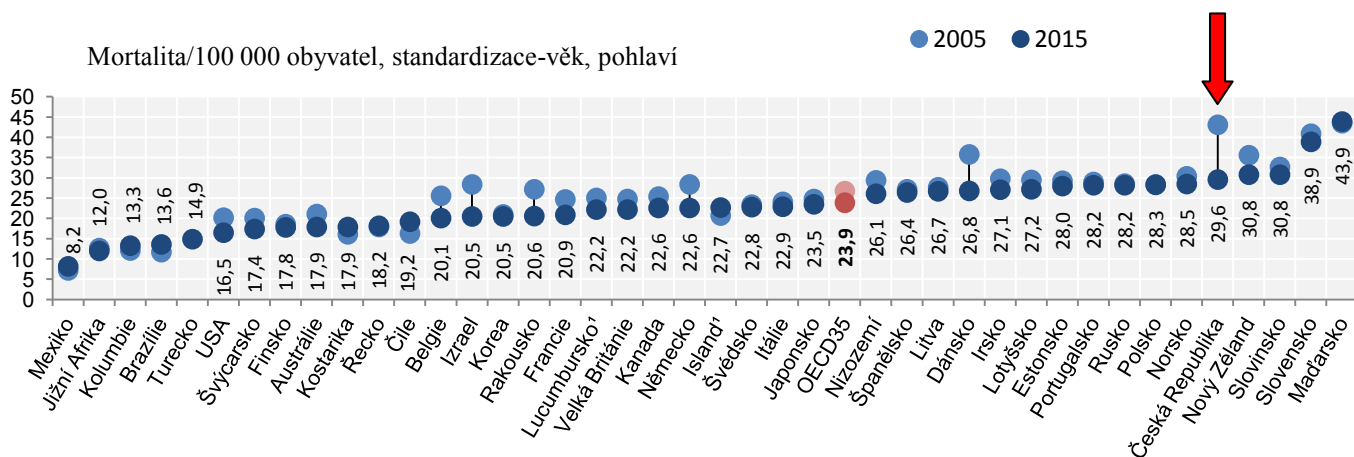
Dlouhodobé indikátory kvality screeningového programu

Od 70. let minulého století do r. 2002 počet nově diagnostikovaných pacientů i počet úmrtí na KRK/100 000 obyvatel neustále narůstal. Následně, i přes stárnutí populace, zůstala incidence KRK stacionární a mezi lety 2007-2017 (poslední dostupná data) došlo ke snížení o 5,5 %. Mortalita na KRK za dané období poklesla o 17,4 %. Odstraněním vlivu stárnutí populace (standardizací na evropský věkový standard) však lze ve shodném časovém úseku sledovat snížení incidence KRK o 18,9 % a mortality o 30,1 % (**Obr. 7**). Takto významný pokles mortality KRK, který byl mezinárodně ověřený studií Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) (OECD, 2017), nemá celosvětově obdoby (**Obr. 8**). Příznivý vývoj epidemiologických dat lze považovat za největší úspěch screeningového programu. A to i se znalostí americké mikrosimulační studie Zauber et al., dle které se na snížení incidence KRK podílí screening a primární prevence rovným dílem. Odhadovaný podíl screeningu na poklesu mortality KRK byl 53%, následovala primární prevence (35%) a léčba KRK (12%) (Zauber, A. G., 2015). Zastoupení klinických stadií kolorektálního karcinomu v době stanovení diagnózy se od zahájení screeningového programu výrazně nezlepšilo (**Obr. 7**). Pouze 47 % nádorů kolorekta je diagnostikováno v časném, snáze léčitelném, stadiu I a II. Tento nepříznivý trend nemůže být prolomen bez zvýšení účasti cílové populace na screeningovém programu.

Data o intervalových karcinomech (karcinomech, které jsou diagnostikovány před plánovanou dispenzární kolonoskopií nebo následným termínem screeningového vyšetření) nejsou v současné době v ČR k dispozici.



Obr. 7. Epidemiologické trendy incidence a mortality Krk v ČR: vývoj incidence a mortality a záchytu stádií onemocnění; zdroj dat: Národní onkologický registr; ÚZIS ČR: incidence; Český statistický úřad: mortality (Dusek, L., et al., 2007)

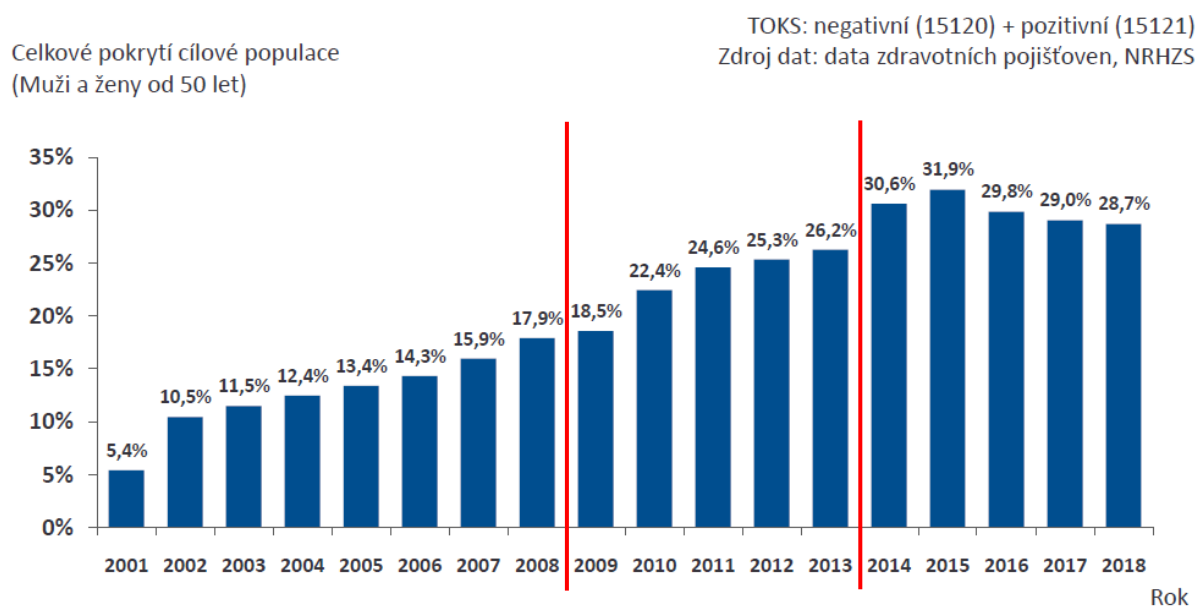


Obr. 8. Mortality na Krk ve světě, vývoj mezi lety 2005-2015; modifikováno dle (OECD, 2017)

Časné indikátory kvality screeningového programu

Pokrytí cílové populace screeningem pomocí TOKS striktně dle stanoveného screeningového intervalu (jednoletý ve věku 50–54 let, dvouletý interval ≥ 55 let) shrnuje **obrázek č. 9**. Patrné je prudké zvýšení účasti krátce po zavedení institutu adresného zvaní v roce 2014 (z 26,2 % v roce 2013 na 30,6 % v roce 2014) a vyšší hladina účasti kolem 29 % je udržována i nadále. Hodnocení a interpretace účasti cílové populace však značně záleží na zvolené metodice. Vzhledem k tomu, že v České republice není stanovena horní věková hranice pro účast na screeningu KRK, je podíl neparticipujících „uměle“ navyšován jedinci ≥ 85 let, u kterých se vyšetření ani nepředpokládá. Ve věkové skupině 55-69 let je však participace na screeningovém programu nadstandardní. Mezi lety 2014 a 2018 se pohybovala mezi 35-40 %.

Dále lze výsledek ovlivnit nastavením kritérií účasti na screeningu. Při méně striktním hodnocení, souhrnně za uplynulé tři roky, zjistíme, že participace cílové populace od r. 2014 dosahuje každoročně minimálně 40 %.



Obr. 9. TOKS: pokrytí cílové populace screeningem v letech 2001-2018, muži a ženy od 50 let věku

Zdroj: Registr screeningových kolonoskopií. Údaj stanoví podíl osob v cílové populaci (4 085 751 osob v roce 2018), které podstoupily test na okultní krvácení do stolice striktně dle doporučeného intervalu. Od roku 2010 zdroj dat: Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS)

S ohledem na velký počet prováděných diagnostických kolonoskopií a TOKS u screeningové populace v ČR bylo, na základě individuálních dat z Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS), stanoveno tzv. celkové pokrytí screeningovými a diagnostickými (diagnostická kolonoskopie a TOKS) vyšetřeními. Maximální tříletý interval TOKS je zde ještě považován za participaci na programu. Mezi lety 2016-2018 bylo takto vyšetřeno 50,1 % (více než 2 miliony) cílové populace (screening 41,4 %, diagnostická vyšetření 8,7 %). Přibližně 2 milionům osob (49,9 %) však v tomto období nebylo provedeno žádné z výše uvedených vyšetření. Mužské pohlaví, mladší věk, nižší vzdělání a příslušnost k etnické menšině jsou faktory, které se pojí s nižší adherencí ke screeningu (Segnan, N., Patnick, J., von Karsa L, et al. , 2010).

Od zavedení Registru screeningových kolonoskopií v roce 2006 do roku 2018 bylo v rámci screeningu KRK do databáze zadáno 309 807 kolonoskopií, z nich 76 % tvoří TOKS pozitivní a 24 % screeningové kolonoskopie (**Tab. 7**). Podíl screeningových kolonoskopií, od jejich zavedení v roce 2009, neustále narůstá a v roce 2018 činil rekordních 34 %.

U TOKS+ a screeningových kolonoskopií byl alespoň jeden adenom detekován u 39 %, respektive u 28,5 % kolonoskopií. Vyšší záchyt kolorektální neoplázie u TOKS+ kolonoskopie vychází z principu dvoustupňového screeningu. K TOKS+ kolonoskopii přicházejí jedinci s pozitivním výsledkem primárního testu, u nichž je riziko detekce kolorektální neoplázie vyšší než u neselektované populace asymptomatických jedinců podstupujících screeningovou kolonoskopii. Celková hodnota ADR u všech preventivních (screeningových a TOKS+) kolonoskopií mezi lety 2006-2018 činila u obou pohlaví 36,4 %. Při pohledu na tabulku č. 7 je patrné progresivní zvyšování ADR (u TOKS pozitivní a screeningové kolonoskopie z 29,6 a 25,3 % v roce 2006 resp. 2009 na 45,1 a 30,8 % v roce 2018) a naopak snižování detekce karcinomů z 6,3 v roce 2006 na 2,5 % v roce 2018. Oba tyto trendy jsou známkou fungujícího programu. V rámci screeningu byl u 9 673 jedinců (3,1 %) detekován kolorektální karcinom. Z dat Registru screeningových kolonoskopií vyplývá vyšší záchyt karcinomu v časném klinickém stadiu I a II (82,0 % ze všech stádií) oproti celkové populaci (47,0 % dle Národního onkologického registru). Nejčastěji byl KRK lokalizován v rektu (28,8 %) a v sigmatu (38,9 %).

Podíl totálních preventivních kolonoskopií mezi lety 2006-2016 činil 96,2 % a podíl kolonoskopií s adekvátní střevní očistou 93,3%.

Mezi sledované další časné indikátory kvality patří i pozitivita TOKS, která v roce 2018 dosahovala 6,4 %, dále čekací doba na kolonoskopii (1,6 měsíce v roce 2018) a samozřejmě komplikace preventivních kolonoskopií.

Tab. 7. Výsledky screeningu kolorektálního karcinomu v České republice

	Rok	Kolonoskopie	Adenomy	Podíl	Karcinomy	Podíl
TOKS+ kolonoskopie	2006	5 320	1 575	29,6%	335	6,3%
	2007	5 676	1 636	28,8%	337	5,9%
	2008	7 458	2 369	31,8%	445	6,0%
	2009	11 710	3 780	32,3%	598	5,1%
	2010	18 328	6 234	34,0%	829	4,5%
	2011	20 132	7 140	35,5%	734	3,6%
	2012	21 137	7 803	36,9%	776	3,7%
	2013	21 972	8 764	39,9%	818	3,7%
	2014	28 820	11 795	40,9%	960	3,3%
	2015	25 419	10 545	41,5%	878	3,5%
	2016	26 806	10 619	39,6%	834	3,1%
	2017	21 269	9 836	46,2%	736	3,5%
	2018	21 468	9 689	45,1%	720	3,4%
	Celkem	235 515	91 786	39,0%	9 001	3,8%
Screeningová kolonoskopie	2009	1 362	345	25,3%	24	1,8%
	2010	4 401	1 077	24,5%	43	1,0%
	2011	4 577	1 164	25,4%	42	0,9%
	2012	4 496	1 146	25,5%	35	0,8%
	2013	4 968	1 363	27,4%	49	1,0%
	2014	9 312	2 624	28,2%	82	0,9%
	2015	11 922	3 540	29,7%	91	0,8%
	2016	11 445	3 308	28,9%	101	0,9%
	2017	10 752	3 166	29,4%	118	1,1%
	2018	11 047	3 400	30,8%	87	0,8%
	Celkem	74 292	21 137	28,5%	672	0,9%
Celkem	CELKEM	309 807	112 923	36,4%	9 673	3,1%

Zdroj: Registr screeningových kolonoskopií. TOKS: test na okultní krvácení do stolice

S ohledem na invazivitu vyšetření patří mezi nejčastější komplikace perforace a krvácení. Perforace byla nahlášena u 0,07 % všech preventivních kolonoskopií, ale pouze u 0,02 % diagnostických výkonů. Ve skupině terapeutických KS (polypektomie, endoskopická mukozální resekce aj.) byl podíl komplikací z pochopitelných důvodů vyšší (perforace 0,11 %, krvácení 0,79 %) (údaje z let 2006 - březen 2017, zdroj dat Registr

screeningových kolonoskopií). Dle těchto ukazatelů je kvalita screeningové kolonoskopie v ČR na vysoké úrovni. **Tabulka č. 8** shrnuje časné i dlouhodobé indikátory kvality screeningového programu v České republice, klasifikované dle doporučení Evropské unie (Moss, S., et al., 2010).

Tab. 8. Časné a dlouhodobé indikátory kvality screeningového programu v ČR

Časné	ČR (%*)
IK organizace programu	
Pokrytí pozváním	
Pokrytí vyšetřením (r.2015-2018, TOKS a KS)	50,1
Účast cílové populace (r.2018, striktní intervaly TOKS)	28,7
Interval mezi provedením testu a obdržení výsledku testu	-
Interval mezi pozitivitou TOKS/TOKS+KS(měsíce, 2018)	1,66
Interval mezi detekcí KRK neoplázie a zahájením léčby	-
Compliance s TOKS+ KS	48%
Compliance s dispenzární kolonoskopií	-
Interval mezi po sobě jdoucími screeningovými modalitami	-
IK TOKS	
Nekonklusivnost TOKS	-
Pozitivita TOKS (2018)	6,4
Odeslání k TOKS+ KS	-
PPV pro detekci léze	65,0
PPV pro detekci adenomu	39,0
PPV pro detekci pokročilého adenomu	20,6
PPV pro detekci karcinomu	3,8
IK kolonoskopie	
Nekonkluzivnost KS	-
Podíl totálních kolonoskopií (CIR) (2006-2016)	96,4
Lesion detection rate	52,6
Adenoma detection rate (ADR) (2018, SK)	28,5
Advanced adenoma detection rate (aADR, %)	9,0
Cancer detection rate (2018, SK)	0,9
Určení dispenzárního intervalu	-
Výskyt komplikací viz. text	

Dlouhodobé	
Intervalové karcinomy	-
Incidence KRK (na 1000 000 obyvatel, ASR Evropa)	75,878
Mortalita na KRK (na 1000 000 obyvatel, ASR Evropa)	35,28
Podíl záchytu pokročilých stádií KRK	44,2

* údaje z let 2006-2017, pokud není uvedeno jinak; Zdroj dat: Registr screeningových kolonoskopií, Národní onkologický registr

Zkratky: IK: indikátor kvality, KS: kolonoskopie; ADR: adenoma detection rate; SK: screeningová kolonoskopie; TOKS+ KS: kolonoskopie následující po pozitivním testu na okultní krvácení do stolice; ADR: adenoma detection rate; aADR: advanced ADR, podíl pokročilých adenomů; CIR: cecal intubation rate, podíl totálních kolonoskopií; KRK: kolorektální karcinom; PPV: positive predictive value, pozitivní prediktivní hodnota; ASR Evropa přepočet na evropský věkový standard; „-,-“: data nejsou t. č. k dispozici

1.10 Očekávané inovace screeningových programů

1.10.1 Snížení věkové hranice pro screening kolorektálního karcinomu

Screening KRK v České republice je efektivní a zcela zásadně se podílí na poklesu incidence a mortality KRK u jedinců nad 50 let věku. Naopak u osob mladších 50 let, kteří do screeningu zatím nespádají, je ve vyspělých zemích (Severní Amerika, Západní Evropa, Austrálie) pozorován vzestup incidence sporadického KRK. Karcinom tlustého střeva a konečníku, který vznikne před 50 rokem života, nazýváme „věkově předčasný KRK“ (early onset colorectal cancer) a pravděpodobně se na jeho vzniku podílí nezdravý životní styl a související nárůst obézních jedinců s metabolickým syndromem. Americká onkologická společnost (American Cancer Society; ACS) na tento nepříznivý trend reagovala snížením věkové hranice pro screening KRK na 45 let (Wolf, A. M. D., et al., 2018).

Incidence věkově předčasného KRK jedinců ve věku 40–49 let stoupá i v ČR, nicméně t. č. nedosahuje tak vysokých hodnot jako v USA (21/100 000 (Dusek, L., et al., 2007) vs. 31,5/100 000 (Siegel, R. L., et al., 2017)). V době psaní textu probíhá schvalování nového Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR s již implementovaným návrhem na snížení dolní věkové hranice pro screeningovou kolonoskopii z 55 na 50 let (Suchánek, Š., 2019). V případě potvrzení efektivity screeningu KRK od 45 let věku populačními epidemiologickými studiemi, lze očekávat odpovídající změnu screeningového programu v České republice.

1.10.2 Individualizace screeningu kolorektálního karcinomu

Další očekávanou inovací programu je možnost přizpůsobení screeningu konkrétnímu jedinci s ohledem na výši individuálního rizika vzniku KRK.

Již v roce 2011 byl publikován tzv. Asijsko-Pacifický systém skórování screeningu KRK (Asia-Pacific colorectal screening scoring system; APCS) založený na 4 rizikových faktorech (věk, pohlaví, rodinná anamnéza KRK a nikotinismus). Dle výše hodnoty skóre (0-7) byli pacienti stratifikováni do tří skupin. Prevalence pokročilé KRK neoplázie byla u nízkorizikové (skóre 0-1), středně (2-3) a vysokorizikové skupiny (3-7) 1,3 %, respektive 3,2 % a 5,2 %. Autoři přínos APCS spatřují především v možnosti zacílit screening KRK na bezpříznakové jedince s hodnotou skóre 3-7 (Yeoh, K. G., et al., 2011). Následně byla prokázána aplikovatelnost APCS i u západní populace (Corte, C., et al., 2016) a zvýšena

efektivita skóre jeho kombinací s metabolickým syndromem, především obezitou (Wang, J. Y., et al., 2014).

Kaminski et al. ve své rozsáhlé retrospektivní studii stanovil pět rizikových faktorů pro vznik pokročilé kolorektální neoplázie u screeningové populace ve věku 40-60 let: věk, pohlaví, rodinná anamnéza KRK, nikotinismus, BMI – Body Mass Index. Na základě uvedených rizikových faktorů vyvinul 8 stupňové skóre. Pravděpodobnost detekce pokročilé KRK neoplázie u jedince s výsledným skóre 0 je pouze 1,32 %, ale zvýší se až na 19,12 % u osob se skóre 7-8 (Kaminski, M. F., et al., 2014).

Česká prospektivní multicentrická studie sledovala riziko výskytu kolorektální neoplázie u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a/nebo se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem definovaným SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) > 10 % (Suchanek, S., et al., 2016). Hodnota SCORE vychází z pěti parametrů (věk, pohlaví, kouření, systolický TK, hladina celkového cholesterolu) a udává desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění vztažené k cílové populaci (Cífková, R., et al., 2005). Hlavním cílem studie bylo posoudit metabolické rizikové faktory KRK.

Výskyt pokročilého adenomu byl u jedinců v cílové skupině s metabolickým rizikem dvojnásobný v porovnání se zdravou kontrolní skupinou, a to i ve věkové skupině 45-54 let (16 % vs. 8 %; p-hodnota = 0,004; poměr šancí, odds ratio, OR: 1,6; interval spolehlivosti, confidence interval, CI 95 %: 1,2 - 2,2). Studie dále potvrdila, že přítomnost kardiovaskulárního rizika je silnějším rizikovým faktorem kolorektální neoplázie, než samotná přítomnost diabetes mellitus 2. typu (Suchanek, S., et al., 2016). Celkový adenoma detection rate byl vyšší v cílové skupině, nicméně tento rozdíl nebyl, oproti kontrolní skupině, statisticky významný (ADR 47 % vs. 35 %; p-hodnota = 0,111; OR: 1,2; 95% CI: 1,0 - 1,5) (Grega, T., et al., 2017).

Úprava programu dle individuálního rizika vzniku sporadického KRK, např. snížení věkové hranice pro screening a preference optické kolonoskopie před TOKS u rizikového pacienta, se zdá být logickým důsledkem výše uvedeného poznání.

1.10.3. Zjednodušení procesu monitorace indikátorů kvality

Dle studie iniciované ESGE jsou indikátory kvality endoskopie sledovány rutinně pouze v 15 % evropských zemích. Z práce dále vyplývá, že 50 % dotázaných států indikátory kvality nesleduje vůbec a 35 % pouze na některých endoskopických jednotkách (Bisschops, R., 2018).

Indikátory kvality v současné době nejsou v Evropě rutinně sledovány a hlavní překážkou se zdá být značná časová i personální zátěž, kterou monitorace indikátorů s sebou přináší. Řešením by mohlo být zjednodušení celého procesu:

První možností je usnadnění zpracování dat, například zavedením strukturovaného psaní endoskopických zpráv (Endoscopy reporting system, ERS) s minimem volného textu. Aktuálně však pouze zmíněných 15 % evropských států má > 90 % endoskopických jednotek pokryto ERS (Bisschops, R., 2018). Alternativou k ERS je využití počítačově-lingvistické techniky k extrakci cílové informace z nestrukturovaného textu (Natural language processing, NLP), která je hojně využívána například ve Spojených státech amerických (Nayor, J., et al., 2018). Optimálním přístupem je následné automatické vyhodnocení takto získaných dat. Ve Velké Británii je 56 % všech endoskopických jednotek přes ERS on-line propojeno s Národní endoskopickou databází (National Endoscopy Database; NED). Každý endoskopista pak v pravidelných intervalech získává zpětnou vazbu o úrovni své práce (Lee, T. J., et al., 2019). Domnívám se, že automatické zpracování a hodnocení dat, optimálně na národní či evropské úrovni, je do budoucna nezbytné. Nicméně zavádění uvedených technologických novinek, s ohledem na finanční náročnost či nutnost kompatibility se stávajícím počítačovým systémem zdravotnického zařízení, bude jistě během na dlouhou trať. Do té doby můžeme zvýšit compliance endoskopistů používáním uživatelsky příznivějších indikátorů kvality, kterým je například polyp detection rate.

2 VLASTNÍ VÝZKUM

Porovnání indikátorů detekce kolorektální neoplázie

2.1 Hypotézy a cíle práce

Výchozí hypotéza:

Polyp detection rate (PDR) je snadno a rychle hodnotitelný indikátor identifikace patologických nálezů kolorekta. Mohl by nahradit již zavedené, ale obtížně získatelné indikátory, kterými jsou adenoma detection rate (ADR) a adenoma per colonoscopy (APC)

Testované hypotézy:

1. Polyp detection rate koreluje s adenoma detection rate a adenoma per colonoscopy, a to i v případě prospektivního sběru dat
2. Konverzní faktor pro odhad adenoma detection rate, respektive adenoma per colonoscopy, z polyp detection rate se liší s ohledem na indikaci kolonoskopie a pohlaví vyšetřovaných jedinců
3. Výsledný konverzní faktor pro odhad adenoma detection rate z polyp detection rate získaný na základě lineární regrese je srovnatelný s konverzním faktorem dle adenoma to polyp detection rate quotient (APDRQ)
4. Na základě konverzního faktoru lze určit minimální standardní hodnotu adenoma per colonoscopy

Cíle práce:

1. Posoudit korelaci adenoma detection rate, respektive adenoma per colonoscopy, s polyp detection rate v případě prospektivního sběru dat
2. Určit konverzní faktor pro odhad adenoma detection rate, resp. adenoma per colonoscopy, z polyp detection rate u preventivních (screeningových a TOKS+) kolonoskopií v populaci s vysokou incidencí kolorektální neoplázie a porovnat výsledný konverzní faktor s ohledem na indikaci kolonoskopie a pohlaví vyšetřovaných jedinců
3. Porovnat dvě metody výpočtu konverzního faktoru pro odhad adenoma detection rate z polyp detection rate získané na základě lineární regrese a adenoma to polyp detection rate quotient (APDRQ)
4. Stanovit minimální mezní hodnotu pro adenoma per colonoscopy

2.2 Metodika

2.2.1 Inkluzní a exkluzní kritéria

Do studie byli zahrnuti asymptomatictí jedinci s běžným rizikem kolorektální neoplázie ve věku 45–75 let, kteří podstoupili screeningovou nebo TOKS+ kolonoskopii mezi lety 2012-2016 v rámci prospektivní multicentrické studie sledující metabolické rizikové faktory KRK (MRF KRK studie) (Suchanek, S., et al., 2016).

Pacienti s vysokým rizikem vzniku KRK (familiární hereditární syndromy, výskyt KRK u příbuzného 1. stupně ve věku < 60 let, osobní anamnéza kolorektální neoplázie), s varovnými symptomy KRK (enterorhagie, anémie, váhový úbytek), recentně po absolvování screeningu KRK (TOKS před ≤ 2 lety, kolonoskopie ≤ 5 lety) a s kontraindikací k provedení kolonoskopie (Falt, P., et al., 2016) nebyly do MRF KRK studie zařazeni. Jedinci s inkompletní kolonoskopií (Williams, J. E., et al., 2012) a endoskopisté s méně než 30 kolonoskopiemi (Bretagne, J. F., et al., 2016) a/nebo žádným zachyceným adenomem ve sledovaném souboru byli ze studie vyřazeni.

2.2.2 Nábor pacientů

Nábor pacientů byl realizován v ambulancích 32 praktických lékařů a 24 ambulantních diabetologů, kteří nabízeli screening KRK: screeningovou kolonoskopii nebo test na okultní krvácení do stolice (gTOKS/FIT) a TOKS+ kolonoskopii v případě jeho positivity. Všichni jedinci podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie, se zpracováním osobních údajů a následně i s kolonoskopií. Studie byla schválena Etickou komisí Ústřední vojenské nemocnice-Vojenské fakultní nemocnice Praha.

2.2.3 Endoskopické metody

Vlastní kolonoskopii, která probíhala v osmi Centrech pro screeningovou kolonoskopii v České republice (Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha, Nemocnice České Budějovice a.s., Fakultní nemocnice Hradec Králové, Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Oblastní nemocnice Kolín a.s., Masarykův onkologický ústav Brno, Fakultní nemocnice Plzeň, Vítkovická nemocnice a.s.), předcházelo provedení krevních odběrů (krevní obraz, koagulace) a střevní příprava. Vyšetření prováděli předem neselektovaní atestovaní i neatestovaní endoskopisté standardním způsobem (Fojtík, P., et al.,

2015), nejčastěji za analgosedace (benzodiazepiny, opioidy). Během výkonu byl monitorován krevní tlak a saturace.

Úkolem endoskopistů provádějících preventivní kolonoskopie bylo:

1. Detekovat kolorektální neoplázie
2. Určit charakter lézí
3. Odstranit endoskopicky řešitelné léze

Ad 1. Základním předpokladem pro detekci kolorektálních neoplázií je **adekvátní střevní příprava**. Pro účely hodnocení střevní přípravy byla využita čtyřstupňová škála vycházející ze skórovacích systémů používaných ve studiích sledujících kvalitu střevní přípravy. Každý úsek tračníku (pravý tračník, transverzum, levý tračník a rektum) byl hodnocen separátně po oplachu a ev. odsátí střevního obsahu. Celkový stupeň střevní přípravy pak odpovídal nejhůře očištěné části tlustého střeva (**Tab. 9**) (Vepřeková, G., et al., 2012). Ke střevní přípravě byl pacientům doporučován polyethylen glykol (4 litry) jako zlatý standard, z nízkoobjemových preparátů pak roztok sulfátových solí. Preferován byl dělený způsob užití s dopitím projímadla 4-6 hodin před začátkem kolonoskopie.

Tab. 9. **Hodnocení kvality střevní přípravy** (Vepřeková, G., et al., 2012)

Stupeň střevní přípravy	Popis	Závěr
A = VYNIKAJÍCÍ	Zcela čistý tračník, či čirá tekutina	Adekvátní příprava
B = DOBRÁ	Zkalená tekutina, či malé zbytky tekuté stolice, které je možné opláchnout a odsát. Prohlédnout lze více než 85 % sliznice	Adekvátní příprava
C = ŠPATNÁ	Velké množství tekuté či polotekuté stolice. Odstranit či odsát lze jen částečně. Zobrazení méně než 85 % a více než 60 % sliznice tlustého střeva	Neadekvátní příprava pro screening
D = VELMI ŠPATNÁ	Tuhá stolice, velké množství polotekuté stolice, které nelze odstranit, odsát či opláchnout. Zobrazitelnost méně než 60 % sliznice	Neadekvátní příprava

Druhou podmínkou detekce kolorektálních lézí je správná **technika provedení kolonoskopie**, umožňující dosažení dna céka (kompletní kolonoskopie) a následné zobrazení co největšího povrchu střevní sliznice při vytahování přístroje.

V neposlední řadě je třeba zmínit **moderní přístrojovou techniku zobrazení sliznice**. Vysokorozlišovací endoskopie s bílým světlem (high-definition white light endoscopy, HD-WLE) je aktuálně dle ČGS a ESGE považována za zlatý standard v diagnostice kolorektální neoplázie u screeningové populace (Bisschops, R., et al., 2019; Falt, P., et al., 2016). V předkládané práci, probíhající mezi lety 2012-2016, byla kolonoskopie ve shodě s tehdy platnými guidelines prováděna primárně v bílém světle endoskopy s vysokým i standardním rozlišením (Kaminski, M. F., et al., 2014). U veškerých detekovaných lézí byla endoskopistou zaznamenána jejich lokalizace, velikost a vzhled dle Pařížské klasifikace povrchových lézí (Kudo, S., et al., 2008).

Ad 2. V případě potřeby rozlišení non-neoplastické a neoplastické léze nebo pro určení okrajů léze a odhad hloubky invaze bylo využíváno tzv. (zvětšovací) chromodiagnostiky.

Při klasické chromodiagnostice jsou barviva aplikována kanylou přímo na střevní sliznici. U kontrastních barviv (např. indigo karmín) dojde ke zvýraznění reliéfu sliznice prostým zatékáním do štěrbin. U absorpčních barviv následuje po „reliéfní fázi“ ještě „fáze absorpční“, při které je barvivo aktivně vstřebáváno nepoškozeným epitelem (methylenová modř) či pasivně prostupuje buněčnou membránou.

Časově úspornější alternativou je virtuální chromoendoskopie, při které jsou slizniční a vaskulární změny akcentované pomocí optického filtru (narrow band imaging, NBI), či úpravou obrazu v rámci postprocesingu (Fujinon intelligent color enhancement, FICE; i-SCAN digital contrast, I-SCAN) (Zavoral, M., et al., 2015). U NBI je sliznice osvětlena pouze modrým a zeleným světlem, které je absorbováno hemoglobinem. Slizniční cévní struktury jsou tak zobrazeny ve větším kontrastu. K hodnocení lézí zobrazených pomocí endoskopů s vysokým rozlišením s NBI slouží tzv. NICE (NBI International Colorectal Endoscopic) klasifikace (Hayashi, N., et al., 2013; Tanaka, S., Sano, Y., 2011).

Zvětšovací (zoom) kolonoskopie umožní až 150 násobné optické zvětšení prohlížené sliznice. V kombinaci s virtuální (Sano, Y., et al., 2016) či konvenční chromodiagnostikou (Kudo, S., et al., 1994), na základě hodnocení kapilární sítě, resp. charakteru jamek (pits), je možné odhadnout histologickou strukturu léze bez nutnosti odběru biopsie.

Ad 3. Detekované polypy byly odstraněny, s ohledem na jejich velikost, tvar a povrchovou strukturu, následujícími endoskopickými technikami:

Bioptické kleště byly používány ke snesení malých diminutivních polypů. Dle ESGE guidelines z roku 2017 jsou nyní vyhrazeny pouze pro polypy velikosti 1-3 mm, a to v případě, že cold snare polypektomie je technicky nemožná. Vhodnější alternativou je použití objemnějších „jumbo“ kleští, které přináší vyšší šanci na kompletní resekci (Aslan, F., et al., 2015; Ferlitsch, M., et al., 2017).

Polypektomie kličkou za studena (cold snare polypectomy, CSP) je elegantní a bezpečná metoda endoskopického snesení diminutivních polypů ≤ 5 mm a přisedlých polypů ≤ 9 mm. Bylo prokázáno, že u diminutivních polypů ≤ 5 mm odstraněných CSP, v porovnání se snesením pomocí bioptických kleští, je vyšší podíl kompletních resekcí. Cold snare polypektomie je navíc rychlejší, pro pacienta méně zatěžující, metodou (Ferlitsch, M., et al., 2017; Kim, J. S., et al., 2015; Lee, C. K., et al., 2013).

Endoskopická polypektomie kličkou za tepla (hot snare polypectomy, HSP) představuje optimální volbu pro odstranění stopkatých polypů. Možnou komplikací HSP je post-polypektomické krvácení (časné i pozdní), kterým jsou zatíženy především polypy s průměrem stopky > 5 mm či velikostí hlavičky polypu > 10 mm. Riziko krvácení lze snížit preventivní aplikací roztoku adrenalinu do stopky polypu či lépe mechanickým stlačením cév ve stopce polypu endoloopem či klipem (Di Giorgio, P., et al., 2004; Kouklakis, G., et al., 2009).

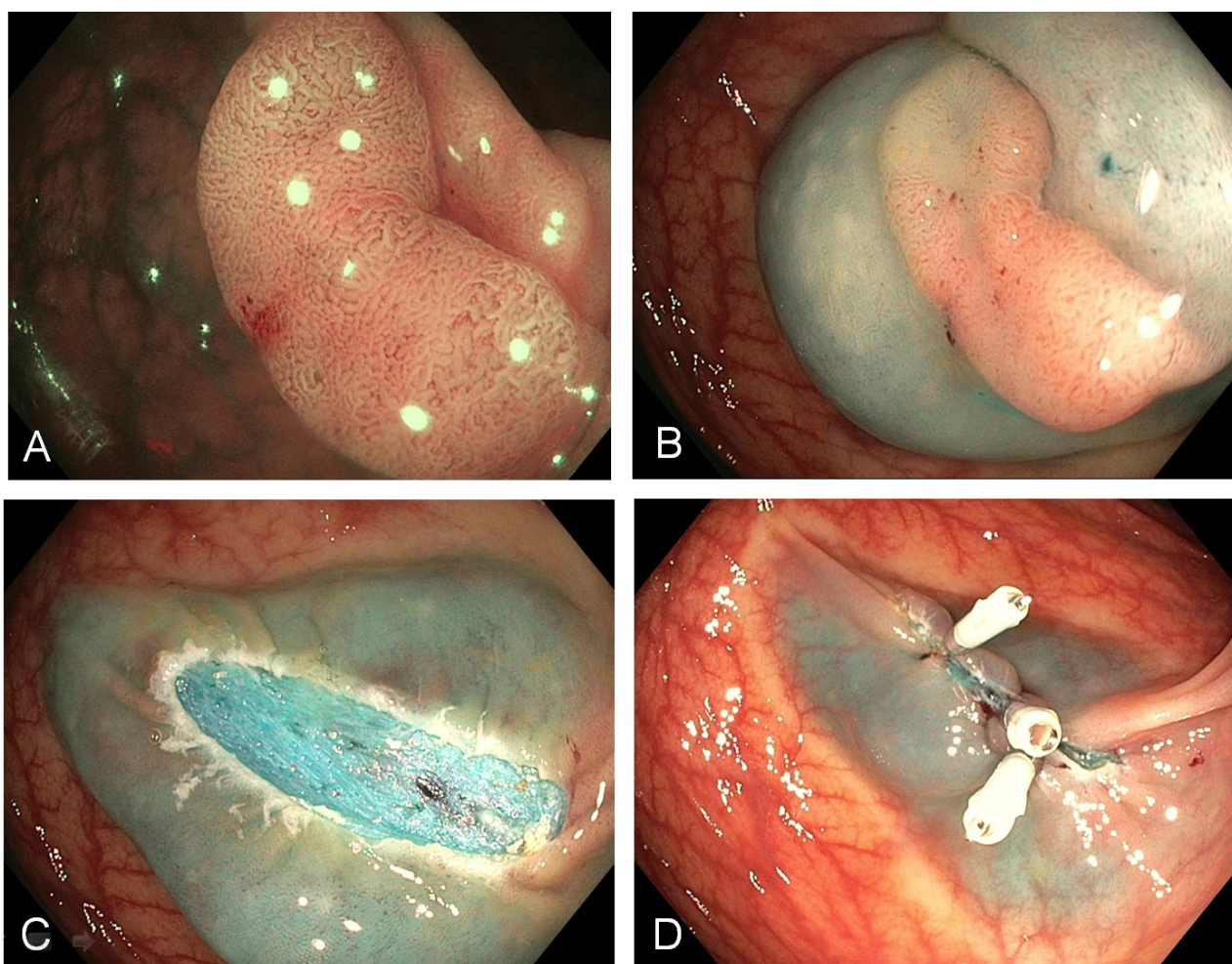
U přisedlých polypů vel. 10 - 19 mm je vhodné HSP použít po předchozí submukózní injekci, která arteficiálně rozšíří submukózní prostor a sníží tak riziko termického postižení střevní stěny (Ferlitsch, M., et al., 2017).

Metoda *endoskopické mukózní (slizniční) resekce* (endoscopic mucosal resection, EMR) se používá k odstranění nepolypoidních nesuspektních neoplastických lézí ≥ 20 mm, nebo menších lézí se suspekci na povrchovou submukózní invazi. Ve druhém případě je však nezbytné lézi odstranit v celku (en-bloc). U susp. neinvazivní léze je možné přistoupit i k resekci „po částech“ (piece-meal), která je však spojena s vyšším výskytem lokální reziduální neoplázie a vyžaduje těsnější dispenzarizaci. Podmínkou EMR je vyloučení hluboké nádorové invaze do submukózy, na základě zhodnocení: morfologie léze, slizniční mikrostruktury (vascular pattern, pit pattern), absence příznaku non-liftingu, eventuálně v kombinaci s endosonografickým vyšetřením (Falt, P., et al., 2016). Postup provedení EMR zobrazuje **obrázek č. 10**.

Endoskopická submukózní disekce (endoscopic submucosal dissection, ESD) je velmi pokročilá endoskopická technika, určená k odstranění povrchových kolorektálních neoplázií, které jsou indikovány k en-bloc resekci a nelze je takto odstranit metodou EMR. Provedení ESD, zvláště v tračníku, je zatíženo vysokým rizikem komplikací a vyžaduje expertního endoskopistu. V předkládané práci byla tato technika používána pouze okrajově.

U jedinců se suspekci na kolorektální neoplázii s hlubokou submukózní invazí byly odebrány klešťové biopsie a doplněn standardní staging onemocnění.

Vlastní vyšetření i zápis endoskopické zprávy prováděli endoskopisté s vědomím, že kvalita kolonoskopie bude následně vyhodnocena.



Obr. 10. Endoskopická mukozální resekce (en-bloc EMR) ploché léze sestupného tračníku (0-IIa dle Pařížské klasifikace)

Zdroj: Archiv Oddělení gastrointestinální endoskopie ÚVN Praha

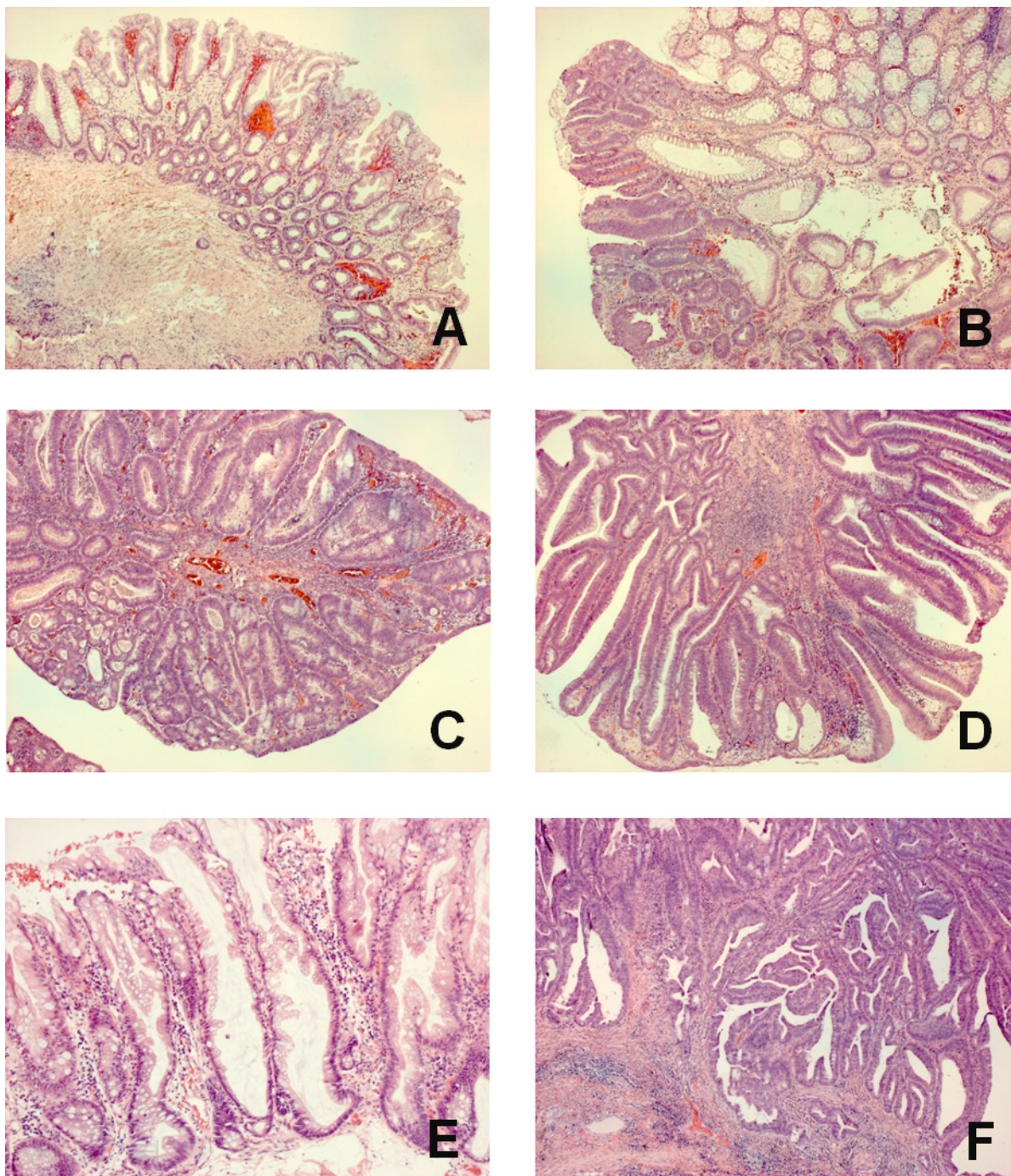
A: zobrazení léze v NBI s near focus; B: bílé světlo po submukózní injekci

C: spodina po EMR s cévní strukturou; E: uzávěr spodiny hemoklipy

2.2.4 Histopatologické vyšetření

Vzorky tkáně byly vloženy do fixačního média (10% roztok formolu) a odeslány k histopatologickému vyšetření na patologické oddělení příslušné nemocnice zahrnuté do studie. Zpracování materiálu probíhalo standardním způsobem: zalévání do parafínu, krájení tkáňových bločků na mikrotomu a následné barvení řezů zpravidla metodou hematoxylin-eozin.

Zpráva z histopatologického vyšetření obsahovala textovou část (popis léze, velikost a minimální vzdálenost mezi okrajem léze a resekční linií) a klasifikační část. Léze byly hodnoceny podle Mezinárodní klasifikace nemocí (International Classification of Diseases; ICD-10) a Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii (International Classification of Diseases for Oncology; ICD-O). Pro kolorektální karcinom byla použita TNM klasifikace (TNM Classification of Malignant Tumours). Příklady nejčastěji detekovaných kolorektálních neoplázií jsou zobrazeny na **obr. č. 11**.



Obr. 11. Histopatologické vyšetření kolorektálních neoplázií

Zdroj: Archiv Oddělení patologie, ÚVN Praha.

A: Hyperplastický polyp, hematoxylin eozin (HE), 40x zvětšeno

B: Tubulární adenom s low grade dysplázií (LGD), HE, 40x zvětšeno

C: Tubulární adenom s high grade dysplázií (HGD), HE, 40x zvětšeno

D: Tubulovilózní adenom s LGD, HE, 40x

E: Sesilní pilovitý polyp bez dysplázie, HE, 100x zvětšeno

F: Tubulární adenokarcinom, HE, 40x

2.2.5 Sledované parametry a jejich definice

Hlavními sledovanými parametry byl výskyt kolorektálních polypů, bez ohledu na jejich histologii, a kolorektálních neoplázií (adenom tubulární/tubulovilózní/vilózní s nízkým/vysokým stupněm dysplázie, hyperplastický polyp, karcinom).

Dále byl monitorován podíl kompletních kolonoskopií (cecal intubation rate, CIR), komplikace kolonoskopie (perforace, závažné krvácení) a úroveň střevní přípravy.

Adenoma detection rate (ADR) byl definován jako počet pacientů, kterým byl při preventivní kolonoskopii detekován minimálně jeden adenom (tubulární, tubulovilózní, vilózní) k celkovému počtu pacientů, kteří podstoupili preventivní kolonoskopii. Do ADR nebyly započítávány pilovité léze (sesilní pilovité adenomy/polypy, SSA/P; tradiční pilovité adenomy, TSA; hyperplastické polypy) ani adenokarcinomy.

Polyp detection rate (PDR) byl identicky definován jako počet pacientů, kterým byl při preventivní kolonoskopii odstraněn minimálně jeden polyp k celkovému počtu pacientů, kteří podstoupili preventivní kolonoskopii.

Adenoma per colonoscopy (rate), APC, byl definován jako celkové množství detekovaných adenomů, k celkovému množství provedených kolonoskopií (Rex, D. K., et al., 2015). Název indikátoru není dosud ustálen a mezi jeho četná synonyma patří: MAP, mean number of adenomas per procedure (Denis, B., et al., 2014); ADI, adenoma detection index (Rembacken, B., et al., 2012); nADR, number of adenomas per colonoscopy (Kaminski, M. F., et al., 2016). Indikátory kvality kolonoskopie byly vyhodnoceny pro každého endoskopistu souhrnně a následně odděleně dle pohlaví vyšetřovaných jedinců a dle indikace kolonoskopie.

2.2.6 Statistické metody

Veškerá data byla zadávána prostřednictvím on-line webových formulářů do centrální databáze a vyhodnocena ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

Pro hodnocení vztahu mezi individuálním PDR/ADR, respektive PDR/APC, jednotlivých endoskopistů byl použit Spearmanův korelační koeficient. Výsledný konverzní faktor pro odhad ADR, resp. APC z PDR byl získán na základě lineární regrese bez vyrovnaní pro přímou interpretaci. Pro lepší vizualizaci byla vynesena regresní přímka se zobrazenými pozorovanými hodnotami. Do analýzy PDR/ADR, resp. PDR/APC, dle indikace a pohlaví byli zařazeni pouze lékaři s minimálně 20 kolonoskopiemi v dané podskupině a alespoň 1 detekovaným adenomem.

Konverzní faktor pro odhad ADR z PDR lze získat dvěma způsoby:

První metodou je výpočet na základě lineární regrese, kterou použil v rozsáhlé retrospektivní studii Williams et al. (Williams, J. E., et al., 2012) a stanovil minimální mezní hodnoty PDR pro obě pohlaví, odpovídající tehdy platným normám (muži ADR 25 % ~ PDR 40 %; ženy: ADR 15 % ~ PDR 30 %). Z prezentovaných výsledků lze odhadnout vyšší konverzního faktoru (linear regression coefficient, LRC) (muži 0.68; ženy: 0,56), který však autoři explicitně neuvádějí.

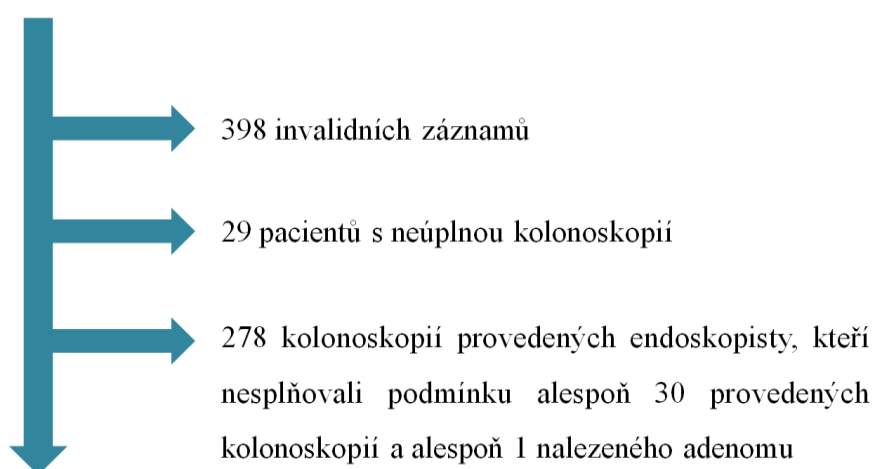
Druhým přístupem je Francisův adenoma to polyp detection rate quotient (APDRQ), který lze vypočítat jako vážený průměr podílu ADR/PDR jednotlivých endoskopistů. Na základě průměrného APDRQ 0,64, Francis stanovil minimální mezní hodnotu pro hodnotu PDR na 40 % (Francis, D. L., et al., 2011), která byla následně zavzata do recentních ESGE guidelines (Kaminski, M. F., et al., 2017).

V předkládané práci byl konverzní faktor pro odhad ADR z PDR získán za použití lineární regrese a následně byl dopočítán i APDRQ (adenoma to polyp detection rate quotient) a určena střední čtvercová chyba obou metod. Identicky bylo postupováno i při hodnocení endoskopistů na základě kolonoskopií rozdělených dle indikace a pohlaví vyšetřovaných jedinců.

2.3 Výsledky

Celkem, 2 319 pacientů splnilo inkluzní kritéria; 398 z nich mělo inkompletní záznam. Z 1 921 validních záznamů pacientů z MRF KRK studie bylo vyřazeno 29 jedinců s inkompletní kolonoskopií (Williams, J. E., et al., 2012) a 278 kolonoskopií provedených endoskopisty, kteří nesplňovali podmínku alespoň 30 kolonoskopií a alespoň 1 nalezeného adenomu (Bretagne, J. F., et al., 2016) (**Obr. 12**).

2 319 pacientů splňujících inkluzivní kritéria



1 614 pacientů

Obr. 12. Vývojový diagram (flow chart)

Celkem bylo ve studii na 8 pracovištích v České republice 16 endoskopistů vyšetřeno 1 614 jedinců, průměrného věku 60,1 let (směrodatná odchylka 7,3). Mužské pohlaví bylo zastoupeno v 56,6%, podíl screeningové kolonoskopie činil 58 %. TOKS pozitivní kolonoskopii předcházela imunochemický test na okultní krvácení do stolice (FIT) v 92,2 % (kvantitativní a kvalitativní FIT v 77,4 % a 14,8 % resp.), guajakový TOKS (gFOBT) v 6,3 % a u 1,5 % nebyl typ testu upřesněn. Střevní příprava byla hodnocena jako adekvátní (A+B) u 91,1 % kolonoskopií. Celkový PDR byl 58,8 %, ADR 42,6 % a bylo diagnostikováno 17 kolorektálních karcinomů. Podrobnou charakteristiku 1 614 jedinců splňujících inkluzní kritéria přináší **tabulka č. 10**.

Endoskopické odstranění polypu bylo u dvou pacientů komplikováno krvácením vyžadujícím neplánovanou hospitalizaci. V rámci studie nebyl zaznamenán žádný případ perforace tračníku.

Tab. 10. Charakteristika 1 614 jedinců

Věk – roky	Hodnota
Mean (SD)	60,1 (7,3)
Věková skupina – počet (%)	
45–49	102 (6,3)
50–54	319 (19,8)
55–59	330 (20,5)
60–64	357 (22,1)
65–69	324 (20,1)
70+	182 (11,3)
Mužské pohlaví – počet (%)	
Indikace kolonoskopie – počet (%)	
Screeningová kolonoskopie	936 (58,0)
TOKS pozitivní kolonoskopie	678 (42,0)
iTOKS (FIT)	625 (92,2)
FIT kvantitativní	525 (77,4)
FIT kvalitativní	100 (14,8)
gTOKS	43 (6,3)
Neznámý	10 (1,5)
Stupeň střevní přípravy – počet (%)¹	
A	925 (57,3)
B	545 (33,8)
C	94 (5,8)
D	9 (0,6)
Nálezy – počet (%)	
Polypy	949 (58,8)
Adenomy	688 (42,6)
Karcinomy	17 (1,1)
APC	0,69

¹ Chybějící data: Stupeň střevní přípravy (41; 2,5); SD: standard deviation, směrodatná odchylka; APC: (mean) adenoma per colonoscopy; TOKS: test na okultní krvácení do stolice; FIT: fecal immunochemical test = iTOKS, imunochemický TOKS; gTOKS: guajakový TOKS

V **tabulce č. 11** jsou shrnuty individuální indikátory identifikace patologických nálezů kolorekta endoskopistů zahrnutých do studie. Průměrné individuální ADR všech endoskopistů činilo 40,4 % (min 16,67 %; max 59,26 %; SD 11,16), průměrné individuální PDR 56,3 % (25%-70,8%; SD 13,5) a APC 0,69 (0,19-1,16; SD 0,24) (**Tab. 12**).

Tab. 11. **Individuální indikátory identifikace patologických nálezů kolorekta endoskopistů zahrnutých do studie**

Lékař	Počet KS	ADR	PDR	APC	Odhad ADR	
					Lineární regrese	APDRQ
1	88	19,32	25	0,3	17,96	18,08
2	36	16,67	30,56	0,19	21,95	22,1
3	44	40,91	45,45	0,64	32,66	32,88
4	31	32,26	51,61	0,68	37,08	37,33
5	116	38,79	52,59	0,69	37,78	38,03
6	204	35,78	54,41	0,62	39,09	39,35
7	135	37,04	54,81	0,5	39,38	39,65
8	65	44,62	56,92	0,94	40,9	41,17
9	57	38,6	57,89	0,53	41,59	41,87
10	147	48,98	63,27	0,83	45,45	45,76
11	97	40,21	63,92	0,62	45,92	46,23
12	59	50,85	66,1	0,71	47,49	47,81
13	317	52,68	68,45	1,16	49,18	49,51
14	65	44,62	69,23	0,83	49,74	50,07
15	81	59,26	70,37	0,98	50,56	50,9
16	72	45,83	70,83	0,81	50,89	51,23

Počet KS: počet provedených kolonoskopií v rámci studie; ADR: adenoma detection rate, PDR: polyp detection rate, APC: (mean) adenoma per colonoscopy; APDRQ: adenoma to polyp detection rate quotient; celkem 1614 pacientů, 16 endoskopistů

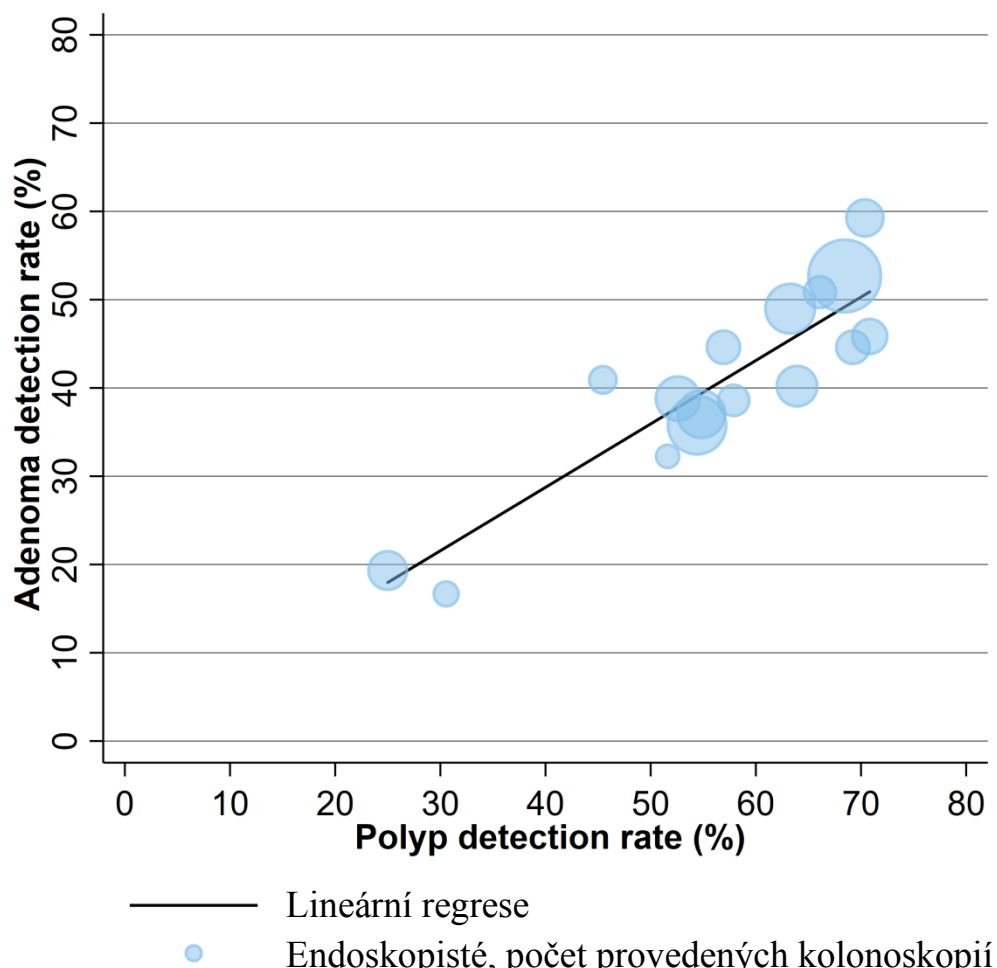
Tab. 12. **Průměrné individuální indikátory identifikace patologických nálezů kolorekta, všechny kolonoskopie a rozdělení dle indikace a pohlaví**

	Počet endoskopistů	ADR	PDR	APC
Celkem	16	40,40	56,34	0,69
TOKS+ kolonoskopie	12	48,94	64,40	0,90
Screeningové kolonoskopie	14	33,86	50,45	0,55
Muži	14	49,23	63,90	0,89
Ženy	14	33,29	51,65	0,51

TOKS: test na okultní krvácení do stolice; ADR: adenoma detection rate, PDR: polyp detection rate, APC: (mean) adenoma per colonoscopy; KS: kolonoskopie. Počet: celkem 1614 pacientů; TOKS+ KS: 644 KS; screeningové KS: 906; muži: 879 KS; ženy: 671 KS

2.3.1 Porovnání adenoma detection rate a polyp detection rate v identifikaci patologických nálezů kolorekta

Vztah mezi individuálním PDR a ADR jednotlivých endoskopistů zařazených do studie graficky znázorňuje **obrázek č. 13**.

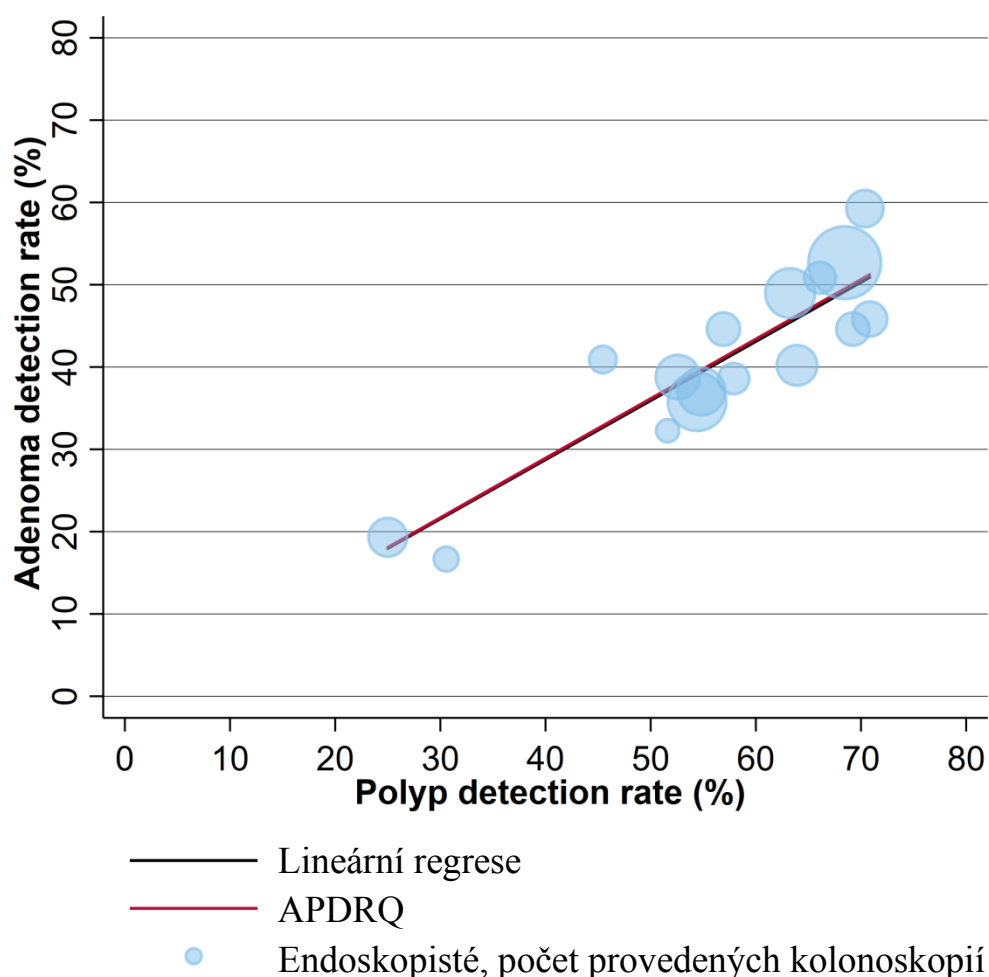


Obr. 13. Asociace mezi individuálním PDR a ADR endoskopistů zařazených do studie; celkem 1614 pacientů, 16 endoskopistů

Na základě Spearmanova korelačního koeficientu bylo prokázáno, že korelace PDR s ADR je silná a statisticky významná (**R_s 0,82, $p < 0,001$**). Konverzní faktor pro odhad ADR z PDR, vypočítaný na základě lineární regrese (linear regression coefficient, LRC), činil u všech preventivních kolonoskopií 0,72 (přesněji 0,7185). Odhadovanou výši ADR lze získat pomocí níže uvedené rovnice:

$$\text{ADR} = \text{PDR} \times 0,72$$

Následně jsme dopočítali APDRQ. Po zaokrouhlení výsledné hodnoty na dvě desetinná místa bylo dosaženo identického výsledku: 0,72. U obou metod pro výpočet konverzního faktoru byly spočítány střední čtvercové chyby, které u LRC a APDRQ činily 4,88, respektive 4,74 (**Tab. 13**). Grafické porovnání obou metod je patrné z **obrázku 14**.



Obr. 14. Porovnání metod výpočtu konverzního faktoru; celkem 1614 pacientů, 16 endoskopistů

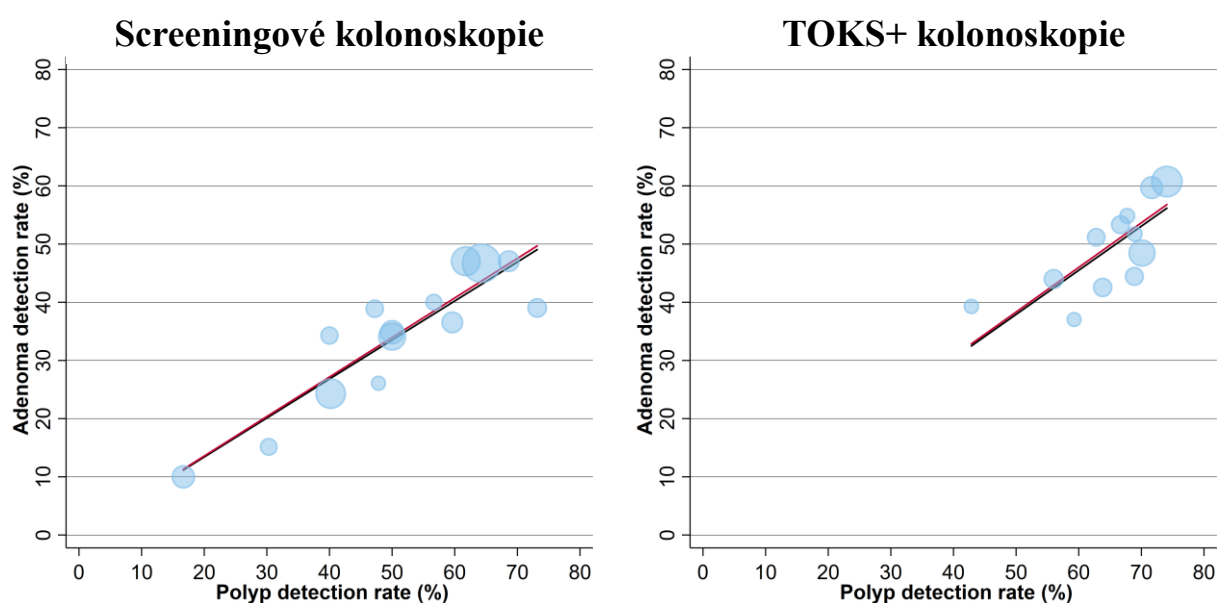
Tab. 13. Porovnání metod výpočtu konverzního faktoru

	Lineární regrese	APDRQ
Konverzní faktor	0,7185	0,7233
Střední čtvercová chyba	4,88	4,74

APDRQ: adenoma to polyp detection rate quotient; celkem 1614 pacientů, 16 endoskopistů

Identicky bylo postupováno i při hodnocení endoskopistů na základě kolonoskopií rozdělených dle indikace a pohlaví (**Obr. 15 a 16**). Ve všech případech byla prokázána silná a statisticky významná korelace PDR s ADR. Silněji koreluje PDR s ADR u mužů ($R_s 0,74$, $p = 0,002$) než u žen, a u screeningových kolonoskopií ($R_s 0,85$, $p < 0,001$) oproti TOKS+ kolonoskopiím. Konverzní faktor byl nejvyšší u mužů (0,77) a u TOKS+ kolonoskopií (0,76).

Ani po rozdělení kolonoskopií dle indikace a pohlaví vyšetřovaných jedinců nebyl zaznamenán významný rozdíl mezi výsledky jednotlivých metod výpočtu konverzního faktoru (**Tab. 14 a 15**). Minimální mezní hodnoty PDR, získané na základě uvedených konverzních faktorů, jsou shrnuty v **tabulce č. 16**.



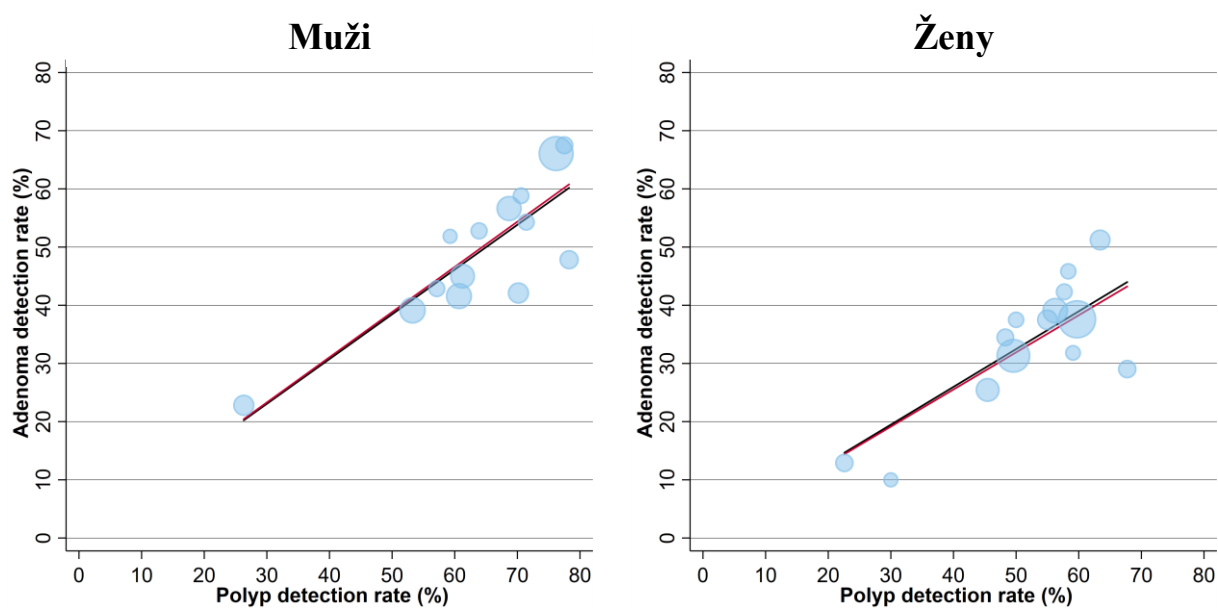
Obr. 15. Asociace mezi individuálním PDR a ADR endoskopistů zařazených do studie, rozdělení kolonoskopií dle indikace

Počet: TOKS+ KS: 644 KS; 12 endoskopistů; Screeningové KS: 906 KS; 14 endoskopistů

Tab. 14. Asociace mezi individuálním PDR a ADR, rozdělení kolonoskopií dle indikace

Indikace	ADR/PDR korelace lineární regrese		Konverzní faktor	
	Spearman	p-hodnota	Lineární regrese	APDRQ
TOKS+ KS	0,7692	0,0034*	0,7582	0,7665
Screeningová KS	0,8524	0,0001*	0,6703	0,6790

* Statisticky signifikantní na 5 % hladině významnosti; počet: TOKS+ KS: 644 KS; 12 endoskopistů; Screeningové KS: 906 KS; 14 endoskopistů



Obr. 16. Asociace mezi individuálním PDR a ADR endoskopistů zařazených do studie, rozdělení dle pohlaví vyšetřovaných jedinců; muži: 879 KS, 14 endoskopistů; ženy: 671 KS, 14 endoskopistů

Tab. 15. Asociace mezi individuálním PDR a ADR, rozdělení kolonoskopií dle pohlaví vyšetřovaných jedinců

Pohlaví	ADR/PDR korelace lineární regrese		Konverzní faktor	
	Spearman	p-hodnota	Lineární regrese	APDRQ
Muži	0,7407	0,0024*	0,7689	0,7765
Ženy	0,6117	0,0201*	0,6493	0,6381

* Statisticky signifikantní na 5 % hladině významnosti;

Počet: muži: 879 KS, 14 endoskopistů; ženy: 671 KS, 14 endoskopistů

Tab. 16. Minimální mezní hodnoty PDR vypočítané na základě konverzních faktorů

Skupina	Minimální mezní		Konverzní faktor pro	Minimální mezní
	hodnota	ADR (%) ČGS	odhad ADR z PDR	hodnota PDR (%)
Celkem		25	0,72	35
Muži		30	0,77	40
Ženy		20	0,65	30
Screeningová KS		25	0,67	37
TOKS+ KS		25 (40 ASGE)	0,76	33 (53)

KS: kolonoskopie; TOKS+ KS: kolonoskopie následující po pozitivním testu na okultní krvácení do stolice; ADR: adenoma detection rate, PDR: polyp detection rate, APC: (mean) adenoma per colonoscopy; APDRQ: adenoma to polyp detection rate quotient; ČGS: Česká gastroenterologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně; ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Americká společnost pro gastrointestinální endoskopii

2.3.2 Porovnání adenoma per colonoscopy a polyp detection rate v identifikaci patologických nálezů kolorekta

V celém souboru byl průměrný počet detekovaných a odstraněných adenomů na jednu kolonoskopii 0,69. APC jednotlivých endoskopistů dosahoval hodnot od 0,19 do 1,16 (SD 0,245).

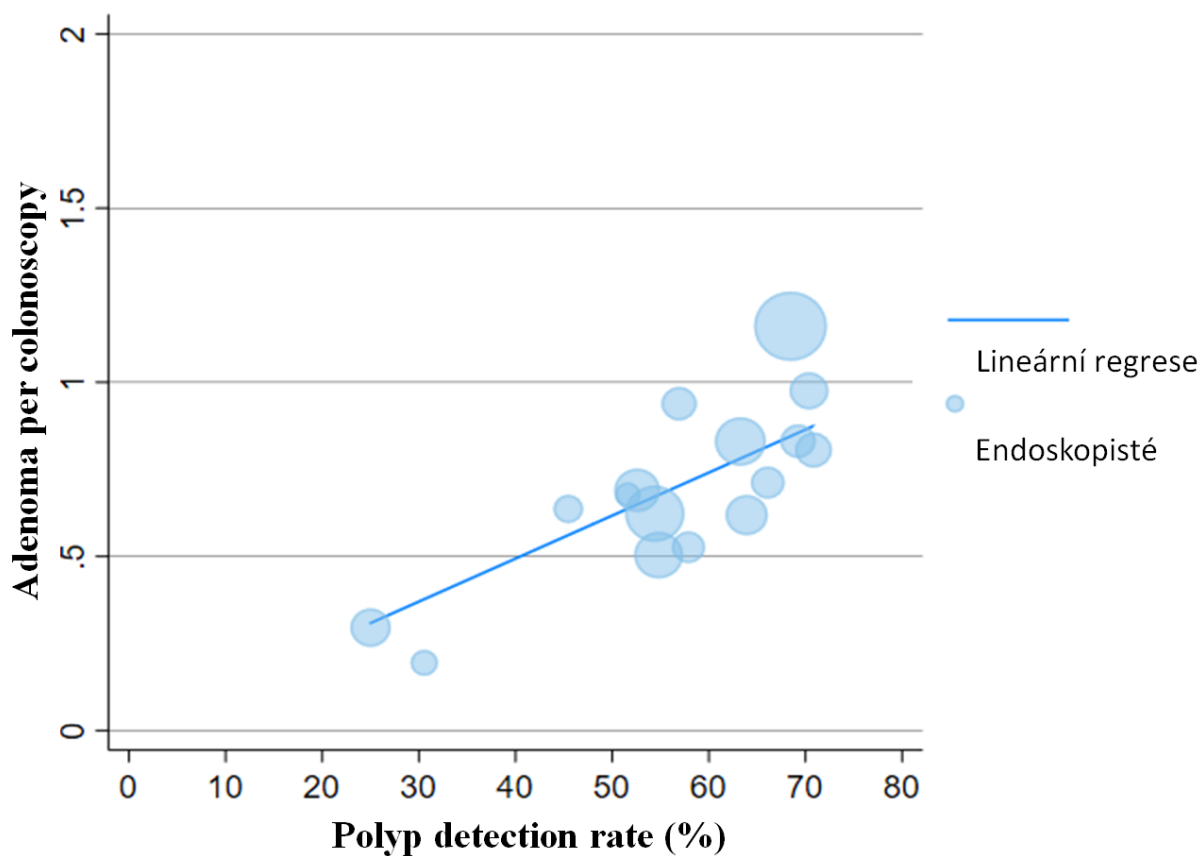
Na základě Spearmanova korelačního koeficientu bylo prokázáno, že korelace mezi PDR a APC u všech preventivních kolonoskopií je silná a statisticky významná (R_s 0,70; $p = 0,0027$) (**Obr. 17, Tab. 17 a 18**). Po rozdělení kolonoskopií dle pohlaví vyšetřovaných jedinců bylo zjištěno, že i zde je korelace mezi PDR a APC silná a statisticky významná. Silněji koreluje PDR s APC u mužů (R_s 0,73; $p = 0,0029$) než u žen (R_s 0,53, $p = 0,0499$) (**Obr. 18, Tab. 19**). Na základě lineární regrese byl vypočítán konverzní faktor pro odhad APC z PDR, který činil 0,0123 a 0,0108 pro všechny preventivní, respektive screeningové kolonoskopie.

Tab. 17. Asociace mezi APC a PDR u všech preventivních kolonoskopií a kolonoskopií dělených dle indikace kolonoskopie a pohlaví vyšetřovaných jedinců

	Počet	APC/PDR korelace	
	endoskopistů	Spearmanův korelační koeficient	p-hodnota
Všechny KS	16	0,6971	0,0027*
TOKS+ KS	12	0,7133	0,0092*
Screeningové KS	14	0,5853	0,0279*
Muži	14	0,7319	0,0029*
Ženy	14	0,5326	0,0499*

* Statisticky signifikantní na 5 % hladině významnosti

Počet: všechny KS: 1 614 pacientů, TOKS+ KS: 644 KS; Screeningové KS: 906 KS; Muži: 879 KS; Ženy: 671 KS



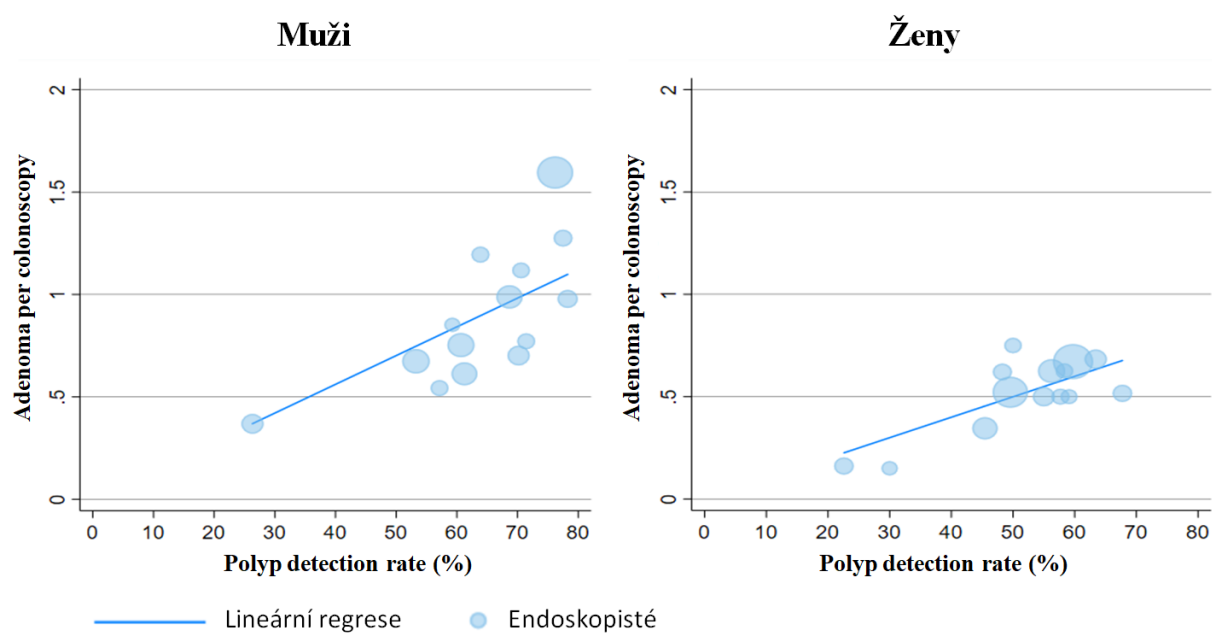
Obr. 17. Asociace mezi individuálním PDR a APC endoskopistů zařazených do studie; celkem 1614 pacientů, 16 endoskopistů

Tab. 18. Asociace mezi individuálním PDR a APC, všechny kolonoskopie

Indikace	Počet endoskopistů	Spearman	p-hodnota	Konverzní faktor
Všechny preventivní KS	16	0,6971	0,0027*	0,0123

* Statisticky signifikantní na 5 % hladině významnosti

KS: kolonoskopie; celkem: 1 614 pacientů



Obr. 18. Asociace mezi individuálním PDR a APC endoskopistů zařazených do studie, rozdělení dle pohlaví vyšetřovaných jedinců

Počet: muži: 879 KS, 14 endoskopistů; ženy: 671 KS, 14 endoskopistů

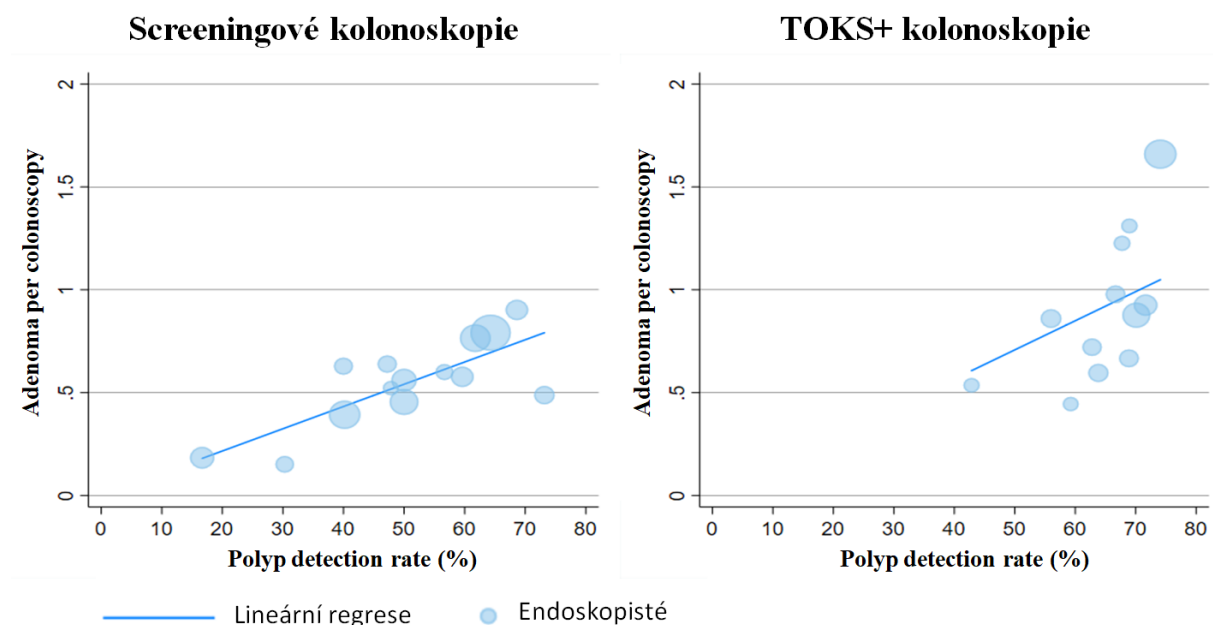
Tab. 19. Asociace mezi individuálním PDR a APC, rozdělení kolonoskopií dle pohlaví vyšetřovaných jedinců

Pohlaví	Počet endoskopistů	Korelace	p-hodnota	Konverzní faktor
Muži	14	0,7319	0,0029*	0,014
Ženy	14	0,5326	0,0499*	0,010

* Statisticky významný na 5 % hladině významnosti

Počet: muži: 879 KS, 14 endoskopistů; ženy: 671 KS, 14 endoskopistů

Identicky bylo postupováno i při dělení kolonoskopií dle indikace vyšetření (**Obr. 19; Tab. 20**).



Obr. 19. Asociace mezi individuálním PDR a APC endoskopistů zařazených do studie, rozdělení dle indikace kolonoskopie

Počet: TOKS+ KS: 644 KS; 12 endoskopistů; Screeningové KS: 906 KS; 14 endoskopistů

Tab. 20. Asociace mezi individuálním PDR a APC, rozdělení kolonoskopií dle indikace

Indikace	Počet endoskopistů	Korelace	p-hodnota	Konverzní faktor
Screeningová KS	14	0,5853	0,0279*	0,0108
TOKS+ KS	12	0,7133	0,0092*	0,0142

* Statisticky signifikantní na 5 % hladině významnosti

Počet: TOKS+ KS: 644 KS; 12 endoskopistů; Screeningové KS: 906 KS; 14 endoskopistů

Na základě níže uvedené rovnice a konverzního faktoru 0,0123 pro všechny kolonoskopie lze odhadnout APC z PDR.

$$\text{APC} = 0,0123 \times \text{PDR}$$

Po doplnění minimální standardní hodnoty PDR dle ESGE guidelines (40 %) (Kaminski, M. F., et al., 2017) do rovnice byla získána odpovídající minimální mezní hodnota APC 0,5.

2.4 Diskuze

Hlavním cílem screeningu KRK je detekce kolorektálního karcinomu v časném stádiu a především detekce a odstranění prekanceróz, adenomů. K tomu nám pomáhá moderní přístrojová technika zobrazení sliznice, v kombinaci s adekvátní střevní přípravou a způsobem provedení vlastní kolonoskopie. Léze přehlédnuté při kolonoskopii jsou jedním z hlavních důvodů vzniku intervalového kolorektálního karcinomu (Martinez, M. E., et al., 2009; Pohl, H., Robertson, D. J., 2010). Riziko maligního zvratu roste s věkem pacienta a počtem a velikostí odstraněných adenomů (Martinez, M. E., et al., 2009). Vzhledem ke značným rozdílům ve schopnosti detekce kolorektálních neoplázií mezi jednotlivými endoskopisty (Bretthauer, M., et al., 2016; Corley, D. A., et al., 2014; Kaminski, M. F., et al., 2010; van Rijn, J. C., et al., 2006; Zorzi, M., et al., 2016), byl již v roce 2002 zaveden adenoma detection rate (Rex, D. K., et al., 2002).

V současné době je ADR považován na klíčový indikátor kvality kolonoskopie, neboť bylo prokázáno, že je nepřímo úměrně asociován s intervalovým KRK (Kaminski, M. F., et al., 2010) i s úmrtím na intervalový KRK (Corley, D. A., et al., 2014; Kaminski, M. F., et al., 2010). Jeho zásadní nevýhodou je však nutnost dohledání výsledku histologie, což je časově i personálně náročné a vede k nízké compliance endoskopistů s monitorací ADR (Bisschops, R., 2018).

Alternativním indikátorem kvality inspekce střevní sliznice je polyp detection rate (Kaminski, M. F., et al., 2017; Rex, D. K., et al., 2015), který je snadno a rychle hodnotitelný, neboť nevyžaduje histologickou verifikaci a lze jej spočítat i z administrativních dat. Další výhodou PDR je kompatibilita s metodou „resect and discard“. Dle práce Baxter et al. (Baxter, N. N., et al., 2011) je PDR inverzně asociován s proximálním intervalovým kolorektálním karcinomem. Jedná se tedy o klinicky relevantní indikátor. Minimální standardní hodnota PDR, odpovídající ADR 25 %, byla Evropskou společností pro gastrointestinální endoskopii (ESGE) stanovena na základě jediné retrospektivní studie na 40 % (Francis, D. L., et al., 2011; Kaminski, M. F., et al., 2017).

V předkládané prospektivní studii, probíhající v Centrech pro screeningové kolonoskopie v České republice, byla zaznamenána výrazná variabilita ADR mezi jednotlivými endoskopisty (16,67 – 59,26 %, SD 11,16), která svědčí o nutnosti monitorace indikátorů kvality. Dva endoskopisté zařazení do studie nedosáhli minimálních požadovaných hodnot ADR 25 % (Falt, P., et al., 2016; Kaminski, M. F., et al., 2017; Rex, D. K., et al.,

2015) pro obě pohlaví. V souladu s ESGE guidelines by měli začít monitorovat prohlížečský čas, tedy dobu strávenou prohlížením sliznice během vytahování endoskopu u negativní screeningové nebo diagnostické kolonoskopie (Kaminski, M. F., et al., 2017). Prohlížečský čas by neměl být kratší než 6 minut. Pokud se ani poté jejich individuální ADR nezlepší, měli by absolvovat kurz/školení zaměřený na správnou techniku kolonoskopie (Rex, D. K., et al., 2015). Naopak výsledky zbývajících 14 lékařů dolní mez ADR výrazně převyšovaly (ADR 32,26 – 59,26%, SD 7,42). Případný posun minimální požadované hodnoty ADR na 30 % se zdá být reálný a akceptovatelný.

2.4.1 Porovnání adenoma detection rate a polyp detection rate v identifikaci patologických nálezů kolorekta

Předkládaná práce prokázala silnou a statisticky významnou korelaci mezi PDR a ADR u všech preventivních kolonoskopií. Oproti předchozím studiím, které sledovaly pouze screeningové kolonoskopie (Gohel, T. D., et al., 2014; Williams, J. E., et al., 2012; Williams, J. E., et al., 2011), či všechny kolonoskopie jedinců nad 50 let věku (Francis, D. L., et al., 2011; Patel, N. C., et al., 2013), zde byly hodnoceny nejen screeningové, ale i TOKS+ kolonoskopie. Studie se tedy zaměřuje na cílovou skupinu screeningu KRK v ČR. Vzhledem ke zvažovanému snížení věkové hranice screeningu KRK, byli do studie zahrnuti jedinci již od 45 let věku (Wolf, A. M. D., et al., 2018).

Dále byla zaznamenána silnější korelace PDR/ADR u screeningových kolonoskopií (oproti TOKS+ KS) a ve shodě s Williams et al. (Williams, J. E., et al., 2012) a Gohel et al. (Gohel, T. D., et al., 2014) i u mužů (oproti ženám).

Významným přínosem naší práce je porovnání obou užívaných metod výpočtu konverzního faktoru (LRC a APDRQ) pro odhad ADR z PDR. Z **tabulky č. 13** a z **obrázku č. 14** je zřejmé, že tyto metody mají téměř identické výsledky, včetně míry nepřesnosti odhadované hodnoty vyjádřené pomocí střední čtvercové chyby. Tyto metody můžeme považovat za rovnocenné. Konverzní faktor pro odhad ADR z PDR u všech preventivních kolonoskopií v naší studii činil 0,72. Požadované minimální hodnotě ADR 25 % tedy, při přepočtu na základě konverzního faktoru, odpovídá PDR 35 %. Tyto výsledky poukazují na možná přílišnou přísnost ESGE guidelines, požadující $PDR \geq 40 \%$ (Kaminski, M. F., et al., 2017).

Vzhledem k rozdílné incidenci kolorektální neoplázie a související variabilitě screeningových programů v Evropě byla přesná definice ADR (inkluzní/exkluzní kritéria) včetně minimálních mezních hodnot ponechána až do března 2017 na národních screeningových radách (Rembacken, B., et al., 2012). Výslednou hodnotu ADR či PDR daného endoskopisty ovlivňuje:

- skladba rizikových faktorů pacientů: věk (Imperiale, T. F., et al., 2002), pohlaví (Ferlitsch, M., et al., 2014), metabolické rizikové faktory (Suchanek, S., et al., 2016), rodinná anamnéza (Regula, J., et al., 2006)
- typ testu: gFOBT vs. FIT kvalitativní/kvantitativní, cut-off (Binefa, G., et al., 2013; Guittet, L., et al., 2007; Wong, C. K., et al., 2012)
- počet předchozích cyklů screeningu (Denters, M. J., et al., 2012)
- kritéria pro výpočet ADR/PDR (Marcondes, F. O., et al., 2015) aj.

Navíc u TOKS+ kolonoskopií záchyt kolorektální neoplázie neodpovídá pouze senzitivitě vlastní kolonoskopie, ale i pozitivní prediktivní hodnotě (positive predictive value, PPV) zvoleného testu. PPV odráží vlastní senzitivitu TOKS spolu s prevalencí nemoci ve sledované populaci. Dle doporučení United States Multi-Society Task Force by u TOKS+ kolonoskopií následujících po FIT měla být detekce adenomů $> 45 \%$ u mužů a $> 35 \%$ u žen (při použití FIT s cut off 20 $\mu\text{g/g}$ či nižším) (Robertson, D. J., et al., 2017).

Tabulka č. 21 shrnuje studie, které se zabývaly výpočtem konverzních faktorů pro odhad ADR z PDR. S výjimkou Williams et al. (Williams, J. E., et al., 2012) a předkládané práce byl k výpočtu použit APDRQ (Boroff, E. S., et al., 2013; Elhanafi, S., et al., 2015; Francis, D. L., et al., 2011; Murchie, B., et al., 2018; Ng, S., et al., 2020; Schramm, C., et al., 2017). Na první pohled se zdá, že konverzní faktor v naší studii (0,72) je výrazně vyšší, než u ostatních (průměr 0,66). Rozdíl spočívá především v inkluzních kritériích a souvisejícím vyšším zastoupení TOKS+ kolonoskopií v naší studii.

Pokud se však zaměříme pouze na screeningové kolonoskopie, zjistíme, že naše výsledky jsou prakticky identické, a to bez ohledu na prospektivní sběr dat. Dosud nebyl zaznamenán „gaming“, tedy cílené navyšování PDR, ani posun v konverzním faktoru u prospektivních studií.

Z **tabulek 14 a 15** vyplývá, že konverzní faktor není snadno přenositelný. Je třeba jej užívat s ohledem na indikaci kolonoskopie a pohlaví vyšetřovaných jedinců. Například v zemích, kde je program screeningu kolorektálního karcinomu založený pouze na

screeningové kolonoskopii (např. v Polsku), je možné kalkulovat s konverzním faktorem 0,67. Minimální mezní hodnotě ADR 25 % odpovídá PDR 37 %.

Naopak v programech postavených na imunochemickém testu na okultní krvácení do stolice (iFOBT; fecal immunochemical test, FIT) (např. Nizozemí), lze použít konverzní faktor 0,76. Mezní hodnota PDR odpovídající ADR 25 % dle ESGE (Kaminski, M. F., et al., 2017) pak bude v takovýchto zemích snížena na 33 % a hranici ADR 40 % (předpoklad hodnoty pro obě pohlaví) dle United States Multi-Society Task Force (Robertson, D. J., et al., 2017) bude odpovídat PDR 53 %.

Tab. 21. Studie sledující korelaci mezi PDR a ADR

(Boroff, E. S., et al., 2013; Elhanafi, S., et al., 2015; Francis, D. L., et al., 2011; Murchie, B., et al., 2018; Ng, S., et al., 2020; Schramm, C., et al., 2017; Vojtechova, G., et al., 2020; Williams, J. E., et al., 2012)

Autor	Metoda	Konverzní faktor			Počet pacientů	Inkluzní kritéria
		Celkem	Screening	TOKS		
Francis	APDRQ	0,64			3 367	všechny indikace
Boroff	APDRQ	0,65			1 921	všechny indikace
Elhanafi	APDRQ	0,68	0,68		2 148	screening
Murchie	APDRQ	0,67 0,66 (P)	0,67 0,66 (P)		2 203	screening
Schramm	APDRQ	0,67			2 717	screening + dispenzarizace
Williams 2012	LRC		0,68(muži) 0,56(ženy)		14 341	screening
Sandy Ng	APDRQ	0,73			1 600	všechny indikace
Vojtěchová	LRC	0,72 (P)	0,67 (P)	0,76 (P)	1 614	screening +
	APDRQ	0,72 (P)	0,68 (P)	0,77 (P)		TOKS+ KS

APDRQ: adenoma to polyp detection rate quotient; LRC: koeficient vypočítaný na základě lineární regrese; TOKS: test na okultní krvácení do stolice; TOKS+ KS: kolonoskopie následující po pozitivním výsledku testu na okultní krvácení do stolice; P: značí prospektivní studii či prospektivní větev studie

S ohledem na vývoj nových technik usnadňujících detekci i odhad biologické povahy kolorektálních lézí – automatický systém detekce lézí v reálném čase (Wang, P., et al., 2019),

klasifikace lézí detekovaných zvětšovací (Kudo, S., et al., 1994) či virtuální chromokolonoskopií (Sano, Y., et al., 2016; Tanaka, S., Sano, Y., 2011) aj. – lze do budoucna očekávat i nižší odstraňování hyperplastických polypů a související posun hodnot PDR a konverzního faktoru. Vývoj v ADR/PDR byl očekáván i u začínajících endoskopistů s předpokládaným postupným zlepšováním indikátorů kvality současně s přibývajícím zkušenostmi. Recentně publikovaná práce však prokázala, že i nezkušení endoskopisté, pokud mají adekvátní supervizi, mohou dosahovat nadprůměrných výsledků. Konverzní faktor pro odhad ADR z PDR se pak ani s přibývajícím léty tréninku nijak výrazně neliší (Ng, S., et al., 2020).

Opačným trendem může být cílené odebrání i nesignifikantních lézí ve snaze o zlepšení individuálních výsledků. Nutno podotknout, že obecně vyšší riziko manipulace s indikátory kvality lze očekávat v případě postihování lékařů s nedostatečnými výsledky. Cílem monitorace indikátorů kvality je zlepšení péče o pacienty a minimalizace průvodních rizik, nikoliv penalizace lékařů. Z výše uvedených důvodů je vhodné s časovým odstupem hodnotu konverzního faktoru revidovat.

Primárním cílem MRF KRK studie bylo posoudit metabolické rizikové faktory KRK. Studie prokázala dvakrát vyšší prevalenci pokročilých adenomů v cílové skupině (pacienti s diabetem mellitem 2. typu a/nebo se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem) oproti kontrolní skupině (16 % vs. 8 %; $p = 0,004$; OR 1,6; CI 95 % 1,2–2,2). Zvýšené kardiovaskulární riziko (SCORE > 10 %) je silnějším rizikovým faktorem vzniku kolorektální neoplázie, než samotná přítomnost diabetes mellitus 2. typu. Celkový adenoma detection rate byl vyšší v cílové skupině, nicméně tento rozdíl nebyl, oproti kontrolní skupině, statisticky významný (ADR 47 % vs. 35 %; $p = 0,111$, OR 1,2; 95% CI 1,0–1,5) (Grega, T., et al., 2017; Suchanek, S., et al., 2016). Očekávaným krokem by bylo porovnání korelace ADR/PDR dle indikace/pohlaví a výše metabolického rizika, nicméně s ohledem na malé množství kolonoskopií v jednotlivých podskupinách nebyla tato subanalýza možná.

Hlavní předností naší studie je její prospektivní a multicentrický charakter. Z dostupných prací sledujících korelaci PDR/ADR a konverzní faktor pro odhad ADR z PDR byla prospektivní pouze jedna větev studie Murchie et al. (Murchie, B., et al., 2018), která však sledovala pouze screeningové kolonoskopie. Při prospektivním sběru dat nedošlo, v porovnání s retrospektivními pracemi, k posunu v hodnotě konverzního faktoru, což svědčí pro absenci (ev. pro zanedbatelný vliv) cíleného navyšování PDR (gamingu). Dalším přínosem je také porovnání dvou metod výpočtu konverzního faktoru.

Limitací práce je relativně malý počet zahrnutých pacientů, zvláště patrný při dělení do podskupin dle indikace a pohlaví vyšetřovaných jedinců. Endoskopisté participující na studii nemusí nutně představovat reprezentativní populaci gastroenterologů v České republice, byť preventivní kolonoskopii lze v ČR provádět pouze v Centrech pro screeningové kolonoskopie. Další limitací je nehomogenita skupiny stran typu TOKS a omezený přenos výsledků naší studie na populace s odlišnou prevalencí kolorektální neoplázie.

2.4.2 Porovnání adenoma per colonoscopy a polyp detection rate v identifikaci patologických nálezů kolorekta

Adenoma per colonoscopy (rate) patří mezi indikátory identifikace patologického nálezu resp. indikátory inspekce střevní sliznice. Stejně jako PDR je alternativním indikátorem k všeobecně uznávanému ADR. Nevýhodou ADR je strategie „jeden a dost“ („one and done“), při které po nalezení a snesení jednoho adenomového polypu může dojít ke snížení motivace endoskopisty nacházet další, neboť odstranění více adenomů již ADR nenavýší (Wang, H. S., et al., 2013). Tento stav může umocňovat i krátký čas vyhrazený na jednu kolonoskopii a nastavení platby za kolonoskopii, pokud je proplácena pouze jedna polypektomie za výkon. Již z definice APC je patrné, že jeho monitorace eliminuje přístup „one and done“, resp. nízké APC odhalí lékaře, který takovýto přístup praktikuje. APC umožňuje hodnotit inspekci střevní sliznice v celé její délce. Na základě monitorace APC je možné rozlišit kvalitu kolonoskopie i mezi jedinci se shodným ADR (Denis, B., et al., 2011; Wang, H. S., et al., 2013). Retrospektivní studie naznačují superioritu APC nad ADR (Denis, B., et al., 2014; Park, S. K., et al., 2016), neboť každý adenom má potenciál vývoje v adenokarcinom a endoskopista, který svým pacientům detekuje a odstraní více adenomů, přináší efektivnější ochranu před vznikem kolorektálního karcinomu (Park, S. K., et al., 2016).

Kaminski et al. v retrospektivní studii vycházející z polského registru screeningových kolonoskopií prokázal inverzní korelaci APC s intervalovým KRK (Kaminski, M. F., et al., 2016). Z uvedeného je patrné, že APC je velmi kvalitním a klinicky relevantním indikátorem kvality kolonoskopie. Zavedení APC do běžné praxe však limituje minimální pokrytí endoskopických jednotek automatickým sběrem a analýzou klíčových dat, např. endoscopy reporting system (Bisschops, R., 2018). Manuální dohledávání a zadávání výsledků histologie všech polypů do databáze představuje u APC ještě větší časovou i personální zátěž než výpočet samotného ADR. Další nevýhodou je absence minimální i cílové standardní hodnoty tohoto indikátoru.

Řešením by mohla být monitorace polyp detection rate, který nevyžaduje znalost histologie a je hodnotitelný prakticky okamžitě. Třeba i z dat plátců zdravotní péče. V předchozí části studie jsme prokázali silnou a statisticky významnou korelaci mezi ADR a PDR (Vojtechova, G., et al., 2020). Četné retrospektivní studie sledující screeningové či všechny kolonoskopie jedinců ≥ 50 let věku potvrdily silnou korelaci mezi ADR a APC (Abdelfatah, M. M., et al., 2017; Gessl, I., et al., 2019; Kahi, C. J., et al., 2014; Mikoviny

Kajzrlíková, I., et al., 2019; Park, S. K., et al., 2016) (**Tab. 22**). Logickým krokem je doplnění korelace mezi PDR a APC.

Tab. 22. **Studie sledující korelaci mezi APC a dalšími indikátory kvality kolonoskopie** (Abdelfatah, M. M., et al., 2017; Denis, B., et al., 2014; Gessl, I., et al., 2019; Kahi, C. J., et al., 2014; Mikoviny Kajzrlíková, I., et al., 2019; Park, S. K., et al., 2016; Vojtechova, G., et al., 2018)

Autor, rok	Studie	Korelace, p-hodnota	Min. mezní hodnota APC (referenční IK)	Počet pacientů	Počet endo.	Inkluzní kritéria
Korelace APC/ADR						
Kahi, 2014	R	0,91; p < 0,0001	0,47 (ADR 25%)	7434	20	SRC ≥ 50 let
Park, 2016	R	0,82; p < 0,001		1 142	28	SCR ≥ 50 let
Abdefatah, 2017	R	0,99; 0,0002		1 433	6	SCR ≥ 50 let
Gessl, 2019	R	0,94; p < 0,01		44 142	202	všechny KS ≥ 50 let
Mikovny- Kajzrlíková, 2019	R	0,991, < 0,005		6 925	6	SCR i všechny KS ≥ 50 let
Korelace APC/PPC						
Denis, 2014	R	0,9; p < 0,0001	0,6 (PPC 0,8)	29 451	201	gTOKS+ KS, 50-74let
Korelace APC/PDR						
Mikovny- Kajzrlíková, 2019	R	0,801, 0,055		6 925	6	všechny KS ≥ 50 let
Vojtěchová, 2018	P	0,6971; 0,0027	0,5 (PDR 40%)	1614	16	SCR a TOKS+ KS, 45let-75

R: retrospektivní; P: prospektivní; SCR: screening; KS: kolonoskopie; endo.: endoskopisté; IK, indikátor kvality; TOKS: test na okultní krvácení do stolice; ADR: adenoma detection rate, PDR: polyp detection rate, APC: (mean) adenoma per colonoscopy; PPC: (mean) polyp per colonoscopy

Na základě Spearmanova korelačního koeficientu jsme prokázali silnou a statisticky významnou korelaci mezi PDR/APC u všech kolonoskopií a následně i při rozdělení kolonoskopií dle indikace a pohlaví pacientů. Korelace byla silnější u mužů oproti ženám a u TOKS+ kolonoskopií oproti screeningovým. Pokud je nám známo, korelaci PDR/APC sledovala pouze jedna retrospektivní single center studie, která na základě Pearsonova korelačního koeficientu prokázala silnou korelaci PDR/APC, která však nebyla statisticky významná ($R_p = 0,801$, $p = 0,055$; 95% CI) (Mikoviny Kajzrlíková, I., et al., 2019). Hlavní limitací citované studie bylo, navzdory velkému počtu provedených kolonoskopií, velmi malé množství zařazených endoskopistů.

Konverzní faktor pro odhad APC z PDR činil u všech preventivních kolonoskopií 0,0123. U FOBT+ kolonoskopií, pro vysokou variabilitu sledovaných dat (**Obr. 25**), nemůžeme výsledek lineární regrese považovat za konkluzivní. Pro výpočet konverzního faktoru by bylo potřeba zařadit větší počet endoskopistů. Na základě konverzních faktorů byly spočítány minimální požadované hodnoty pro APC, které činily 0,5 u všech kolonoskopií, respektive 0,43 u screeningových kolonoskopií; dále pak 0,56 u mužů a 0,4 u žen (**Tab. 23**).

Tab. 23. Minimální standardní hodnoty APC: výpočet na základě konverzního faktoru pro odhad APC z PDR a min. standardní hodnoty PDR 40 % dle ESGE

	Konverzní faktor pro odhad APC z PDR	Minimální mezní hodnota APC
Celkem	0,0123	0,49
Muži	0,014	0,56
Ženy	0,01	0,4
Screeningová KS	0,0108	0,43
TOKS+ KS	Nekonklusivní	Nelze stanovit

KS: kolonoskopie; TOKS: test na okultní krvácení do stolice; ADR: adenoma detection rate, PDR: polyp detection rate, APC: adenoma per colonoscopy; ESGE: European society of gastrointestinal endoscopy, Evropská společnost pro digestivní endoskopii

V současné době jsou k dispozici dvě studie, které na základě korelace s alternativním indikátorem určily mezní hodnotu APC. Dle rozsáhlé retrospektivní studie Kahi et al. byla ve screeningové větvi stanovena minimální hodnota APC 0,47 (pro obě pohlaví) odpovídající ADR 25 %. Výpočet byl získán na základě lineární regrese, nicméně konkrétní konverzní

faktor nebyl publikován (Kahi, C. J., et al., 2014). Naopak v práci Denis et al. byl k odhadu APC u jedinců, kteří podstoupili gTOKS+ kolonoskopii, použit průměrný počet odstraněných polypů při kolonoskopii (polyp per colonoscopy, PPC; mean polyp per participant, MPP) a jeho hraniční hodnota 0,8 (Denis, B., et al., 2011). Minimální mezní hodnota pro APC byla stanovena na 0,6 (Denis, B., et al., 2014).

Výsledky naší studie se s minimální mezní hodnotou APC 0,43 ve screeningové větvi výrazně neliší od práce Kahi et al. K hodnotě APC u TOKS+ kolonoskopií se nelze t.č. vyjádřit, nicméně lze očekávat hodnotu převyšující APC všech kolonoskopií, tedy vyšší než 0,5. Za zmínku stojí i rozdílné mezní hodnoty APC mužů a žen (0,56 resp. 0,4).

Nyní, se znalostí hraničních hodnot pro APC, lze posoudit APC jednotlivých endoskopistů. V předkládané práci byl pozorován výrazný rozdíl v APC jednotlivých endoskopistů, který nabýval hodnot od 0,19 do 1,16. Dva endoskopisté se suboptimálním ADR (16,67 % a 19,32 %) a PDR (30,56 %, respektive 25 %) zároveň dosáhli nejnižších hodnot APC (0,19 respektive 0,3) (**Tab. 11**). Jeden endoskopista s nadprůměrným ADR 37 % dosáhl hraniční hodnoty APC 0,5. Tento lékař pravděpodobně inklinuje (cíleně či nechtěně) k technice „one and done“. Pro zlepšení APC i ostatních indikátorů inspekce střevní sliznice mnohdy stačí pouhé poskytnutí zpětné vazby ev. zaměření se na dostatečně dlouhý prohlížeč čas (6-10 minut) (Kaminski, M. F., et al., 2017) a správnou techniku inspekce sliznice (spirálovité pohyby, nahlížení za řasy, cílená minimalizace tzv. slepých míst aj.).

Limitací studie je již zmíněný malý počet endoskopistů v jednotlivých podskupinách, především u TOKS+ kolonoskopií, což znemožnilo hodnocení konverzního faktoru.

2.5 Závěr

Polyp detection rate silně a statisticky významně koreluje s adenoma detection rate i s adenoma per colonoscopy u všech preventivních kolonoskopií, i při dělení do podskupin dle indikace kolonoskopie a pohlaví vyšetřovaných jedinců.

Konverzní faktor pro odhad ADR z PDR lze vypočítat na základě lineární regrese nebo jako adenoma to polyp detection rate quotient (APDRQ). Předkládaná práce prokázala, že tyto metody jsou ekvivalentní.

Hodnota konverzního faktoru se liší v závislosti na indikaci kolonoskopie i pohlaví vyšetřovaného jedince. U cílové populace screeningu KKK v ČR, se sníženou dolní věkovou hranicí na 45 let, činil konverzní faktor pro odhad ADR z PDR u obou pohlaví 0,72 (muži 0,77; ženy 0,65). Minimální požadované výši ADR 25 % pro obě pohlaví (muži 30 %; ženy 20 %) odpovídá, při přepočtu na základě konverzních faktorů, PDR 35 % (40 %, resp. 30 %).

Pro odhad APC z PDR u všech preventivních kolonoskopií byl stanoven konverzní faktor 0,0123. S ohledem na minimální požadovanou výši PDR, která činí dle ESGE 40 %, by u všech preventivních kolonoskopií, mělo být dosaženo $APC \geq 0,5$.

Vzhledem ke snazší dostupnosti by PDR mohl nahradit nejen ADR, ale i APC v hodnocení kvality identifikace patologického nálezu kolorekta, a to i v případě prospektivního sběru dat.

3 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Abazov, V.M., Abbott, B., Acharya, B.S., et al. Evidence for Simultaneous Production of J/psi and Upsilon Mesons. *Phys Rev Lett*, 2016. 116(8): p. 082002.
2. Abdelfatah, M.M., Elhanafi, S., Zuckerman, M.J., Othman, M.O. Correlation between adenoma detection rate and novel quality indicators for screening colonoscopy. A proposal for quality measures tool kit. *Scand J Gastroenterol*, 2017. 52(10): p. 1148-1157.
3. Aslan, F., Cekic, C., Camci, M., et al. What is the most accurate method for the treatment of diminutive colonic polyps?: Standard versus jumbo forceps polypectomy. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94(15): p. e621.
4. Atkin, W.S., Edwards, R., Kralj-Hans, I., et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2010. 375(9726): p. 1624-33.
5. Atkin, W.S., Valori, R., Kuipers, E.J., et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy*, 2012. 44 Suppl 3: p. SE151-63.
6. Barclay, R.L., Vicari, J.J., Doughty, A.S., et al. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med*, 2006. 355(24): p. 2533-41.
7. Basu, P., Ponti, A., Anttila, A., et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *Int J Cancer*, 2018. 142(1): p. 44-56.
8. Baxter, N.N., Goldwasser, M.A., Paszat, L.F., et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med*, 2009. 150(1): p. 1-8.
9. Baxter, N.N., Sutradhar, R., Forbes, S.S., et al. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2011. 140(1): p. 65-72.
10. Baxter, N.N., Warren, J.L., Barrett, M.J., et al. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol*, 2012. 30(21): p. 2664-9.
11. Berchi, C., Guittet, L., Bouvier, V., Launoy, G. Cost-effectiveness analysis of the optimal threshold of an automated immunochemical test for colorectal cancer

- screening: performances of immunochemical colorectal cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care*, 2010. 26(1): p. 48-53.
12. Bernstein, C., Thorn, M., Monsees, K., et al. A prospective study of factors that determine cecal intubation time at colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2005. 61(1): p. 72-5.
 13. Binefa, G., Garcia, M., Mila, N., et al. Colonoscopy quality assessment in a mass population screening programme based on faecal occult blood test. *Rev Esp Enferm Dig*, 2013. 105(7): p. 400-8.
 14. Bingham, S.A., Day, N.E., Luben, R., et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*, 2003. 361(9368): p. 1496-501.
 15. Bisschops, R. Current status of quality measurement in Europe, in UEGW 2018. Endoscopy: Standards & Guidelines. 2018.
 16. Bisschops, R., East, J.E., Hassan, C., et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*, 2019. 51(12): p. 1155-1179.
 17. Boroff, E.S., Gurudu, S.R., Hentz, J.G., et al. Polyp and adenoma detection rates in the proximal and distal colon. *Am J Gastroenterol*, 2013. 108(6): p. 993-9.
 18. Bouvard, V., Loomis, D., Guyton, K.Z., et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*, 2015. 16(16): p. 1599-600.
 19. Boyle, T., Keegel, T., Bull, F., et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(20): p. 1548-61.
 20. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(6): p. 394-424.
 21. Brenner, H., Chang-Claude, J., Seiler, C.M., et al. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*, 2011. 154(1): p. 22-30.
 22. Brenner, H., Chen, H. Fecal occult blood versus DNA testing: indirect comparison in a colorectal cancer screening population. *Clin Epidemiol*, 2017. 9: p. 377-384.
 23. Bressler, B., Paszat, L.F., Vinden, C., et al. Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis. *Gastroenterology*, 2004. 127(2): p. 452-6.

24. Bretagne, J.F., Hamonic, S., Piette, C., et al. Interendoscopist variability in proximal colon polyp detection is twice higher for serrated polyps than adenomas. *World J Gastroenterol*, 2016. 22(38): p. 8549-8557.
25. Bretthauer, M., Aabakken, L., Dekker, E., et al. Reporting systems in gastrointestinal endoscopy: Requirements and standards facilitating quality improvement: European Society of Gastrointestinal Endoscopy position statement. *United European Gastroenterol J*, 2016. 4(2): p. 172 – 176.
26. Bretthauer, M., Kaminski, M.F., Loberg, M., et al. Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 2016. 176(7): p. 894-902.
27. Bures, J., Smajs, D., Kvetina, J., et al. Bacteriocinogeny in experimental pigs treated with indomethacin and Escherichia coli Nissle. *World J Gastroenterol*, 2011. 17(5): p. 609-17.
28. Cífková, R., Býma, S., Češka, R., et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Klinická biochemie a metabolismus*, 2005. 4: p. 212-224.
29. Citarda, F., Tomaselli, G., Capocaccia, R., et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*, 2001. 48(6): p. 812-5.
30. Colangelo, L.A., Gapstur, S.M., Gann, P.H., et al. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002. 11(4): p. 385-91.
31. Conteduca, V., Sansonno, D., Russi, S., Dammacco, F. Precancerous colorectal lesions (Review). *Int J Oncol*, 2013. 43(4): p. 973-84.
32. Corley, D.A., Jensen, C.D., Marks, A.R., et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*, 2014. 370(14): p. 1298-306.
33. Corte, C., Zhang, L., Chen, J., et al. Validation of the Asia Pacific Colorectal Screening (APCS) score in a Western population: An alternative screening tool. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016. 31(2): p. 370-5.
34. de Wijkerslooth, T.R., Stoop, E.M., Bossuyt, P.M., et al. Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. *Gastrointest Endosc*, 2013. 77(4): p. 617-23.

35. Denis, B., Sauleau, E.A., Gendre, I., et al. The mean number of adenomas per procedure should become the gold standard to measure the neoplasia yield of colonoscopy: a population-based cohort study. *Dig Liver Dis*, 2014. 46(2): p. 176-81.
36. Denis, B., Sauleau, E.A., Gendre, I., et al. Measurement of adenoma detection and discrimination during colonoscopy in routine practice: an exploratory study. *Gastrointest Endosc*, 2011. 74(6): p. 1325-36.
37. Denters, M.J., Deutekom, M., Bossuyt, P.M., et al. Lower risk of advanced neoplasia among patients with a previous negative result from a fecal test for colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2012. 142(3): p. 497-504.
38. Desai, S., Gupta, S., Copur-Dahi, N., Krinsky, M.L. A prospective randomized study comparing jumbo biopsy forceps to cold snare for the resection of diminutive colorectal polyps. *Surg Endosc*, 2019.
39. Di Giorgio, P., De Luca, L., Calcagno, G., et al. Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study. *Endoscopy*, 2004. 36(10): p. 860-3.
40. Digby, J., Fraser, C.G., Carey, F.A., et al. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. *J Clin Pathol*, 2013. 66(5): p. 415-9.
41. Dusek, L., Muzik, J., Kubasek, M., et al. Epidemiologie zhubných nádorů v České republice. Verze 7.0 2007 [cited 2020 06-07]; Available from: <http://www.svod.cz>.
42. Elhanafi, S., Ortiz, A.M., Yarlagadda, A., et al. Estimation of the Adenoma Detection Rate From the Polyp Detection Rate by Using a Conversion Factor in a Predominantly Hispanic Population. *J Clin Gastroenterol*, 2015. 49(7): p. 589-93.
43. Eliakim, R., Yassin, K., Niv, Y., et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy*, 2009. 41(12): p. 1026-31.
44. Falt, P., Urban, O., Suchánek, Š., et al. Doporučené postupy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro diagnostickou a terapeutickou koloskopii. *Gastroent Hepatol* 2016. 70(6): p. 523–538.
45. Farraye, F.A., Odze, R.D., Eaden, J., Itzkowitz, S.H. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2010. 138(2): p. 746-74, 774 e1-4; quiz e12-3.
46. Fearon, E.R., Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990. 61(5): p. 759-67.

47. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*, 2019. 144(8): p. 1941-1953.
48. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2018 [cited 2020 03/03]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
49. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136(5): p. E359-86.
50. Ferlitsch, M., Heinze, G., Salzl, P., et al. Sex is a stronger predictor of colorectal adenoma and advanced adenoma than fecal occult blood test. *Med Oncol*, 2014. 31(9): p. 151.
51. Ferlitsch, M., Moss, A., Hassan, C., et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*, 2017. 49(3): p. 270-297.
52. Fitzpatrick-Lewis, D., Ali, M.U., Warren, R., et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*, 2016. 15(4): p. 298-313.
53. Fojtík, P., Liberda, M., Dvořák, P., et al. Provedení koloskopie, in *Koloskopie*, Falt, P., Urban, O., Vitek, P., Editors. 2015, Geada Publishing, a.s.: Praha. p. 81-117.
54. Francis, D.L., Rodriguez-Correa, D.T., Buchner, A., et al. Application of a conversion factor to estimate the adenoma detection rate from the polyp detection rate. *Gastrointest Endosc*, 2011. 73(3): p. 493-7.
55. Froehlich, F., Wietlisbach, V., Gonvers, J.J., et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 2005. 61(3): p. 378-84.
56. Gessl, I., Waldmann, E., Penz, D., et al. Evaluation of adenomas per colonoscopy and adenomas per positive participant as new quality parameters in screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2019. 89(3): p. 496-502.
57. Gohel, T.D., Burke, C.A., Lankaala, P., et al. Polypectomy rate: a surrogate for adenoma detection rate varies by colon segment, gender, and endoscopist. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014. 12(7): p. 1137-42.

58. Grega, T., Suchanek, S., Majek, O., et al. Metabolic risk factors and their impact in colorectal cancer screening: multicentric prospective study *United European Gastroenterology Journal*, 2017. 5(5 suppl): p. A837-A875
59. Grobbee, E.J., Schreuders, E.H., Hansen, B.E., et al. Association Between Concentrations of Hemoglobin Determined by Fecal Immunochemical Tests and Long-term Development of Advanced Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*, 2017. 153(5): p. 1251-1259 e2.
60. Guittet, L., Bouvier, V., Mariotte, N., et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*, 2007. 56(2): p. 210-4.
61. Gurudu, S.R., Boroff, E.S., Crowell, M.D., et al. Impact of feedback on adenoma detection rates: Outcomes of quality improvement program. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018. 33(3): p. 645-649.
62. Hagel, A.F., Gabele, E., Raithel, M., et al. Colon capsule endoscopy: detection of colonic polyps compared with conventional colonoscopy and visualization of extracolonic pathologies. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2014. 28(2): p. 77-82.
63. Halloran, S., Launoy, G., Zappa, M., Faecal occult blood testing European Union Faecal occult blood testing, in *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*, Segnan, N., Patnick, J., von Karsa, L., Editors. 2010, Publications Office of the European Union: Luxembourg. p. 16-21.
64. Harewood, G.C., Sharma, V.K., de Garmo, P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc*, 2003. 58(1): p. 76-9.
65. Hassan, C., Giorgi Rossi, P., Camilloni, L., et al. Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012. 36(10): p. 929-40.
66. Hassan, C., Quintero, E., Dumonceau, J.M., et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 2013. 45(10): p. 842-51.
67. Hayashi, N., Tanaka, S., Hewett, D.G., et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*, 2013. 78(4): p. 625-32.

68. Heavey, P.M., Rowland, I.R. Microbial-gut interactions in health and disease. Gastrointestinal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004. 18(2): p. 323-36.
69. Hoff, G., Bretthauer, M., Huppertz-Hauss, G., et al. The Norwegian Gastronet project: Continuous quality improvement of colonoscopy in 14 Norwegian centres. *Scand J Gastroenterol*, 2006. 41(4): p. 481-7.
70. Hol, L., van Leerdam, M.E., van Ballegooijen, M., et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*, 2010. 59(1): p. 62-8.
71. Hsu, C.M., Lin, W.P., Su, M.Y., et al. Factors that influence cecal intubation rate during colonoscopy in deeply sedated patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012. 27(1): p. 76-80.
72. Chan, A.T., Giovannucci, E.L. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2010. 138(6): p. 2029-2043 e10.
73. Chen, S.C., Rex, D.K. Variable detection of nonadenomatous polyps by individual endoscopists at colonoscopy and correlation with adenoma detection. *J Clin Gastroenterol*, 2008. 42(6): p. 704-7.
74. IARC AGENTS CLASSIFIED BY THE IARC MONOGRAPHS. 2018, IARC/WHO: Lyon, France.
75. Igawa, A., Oka, S., Tanaka, S., et al. Evaluation for the Clinical Efficacy of Colon Capsule Endoscopy in the Detection of Laterally Spreading Tumors. *Digestion*, 2017. 95(1): p. 43-48.
76. IJspeert, J.E., Tutein Nolthenius, C.J., Kuipers, E.J., et al. CT-Colonography vs. Colonoscopy for Detection of High-Risk Sessile Serrated Polyps. *Am J Gastroenterol*, 2016. 111(4): p. 516-22.
77. Imperiale, T.F., Wagner, D.R., Lin, C.Y., et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med*, 2002. 346(23): p. 1781-5.
78. Jacob, B.J., Moineddin, R., Sutradhar, R., et al. Effect of colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: an instrumental variable analysis. *Gastrointest Endosc*, 2012. 76(2): p. 355-64 e1.
79. Jirasek, T. Histomorfologický obraz prekanceróz, in *Prekancerózy v trávicím traktu*, Černoch, J., Falt, P., Gregar, J., Jirásek, T., Kohoutová, M., Kopáčková, M. et al. , Editor. 2012, Grada Publishing, a.s.: Praha. p. 45-73.

80. Juillerat, P., Peytremann-Bridevaux, I., Vader, J.P., et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Presentation of methodology, general results, and analysis of complications. *Endoscopy*, 2009. 41(3): p. 240-6.
81. Kahi, C.J., Vemulapalli, K.C., Johnson, C.S., Rex, D.K. Improving measurement of the adenoma detection rate and adenoma per colonoscopy quality metric: the Indiana University experience. *Gastrointest Endosc*, 2014. 79(3): p. 448-54.
82. Kaminski, M.F., Bretthauer, M., Zauber, A.G., et al. The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy*, 2012. 44(7): p. 695-702.
83. Kaminski, M.F., Hassan, C., Bisschops, R., et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 2014. 46(5): p. 435-49.
84. Kaminski, M.F., Polkowski, M., Kraszewska, E., et al. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut*, 2014. 63(7): p. 1112-9.
85. Kaminski, M.F., Regula, J., Kraszewska, E., et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362(19): p. 1795-803.
86. Kaminski, M.F., Thomas-Gibson, S., Bugajski, M., et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*, 2017. 49(4): p. 378-397.
87. Kaminski, M.F., Wieszczyn, P., Kolacz, A., et al. Comparison of Quality Measures for Detection of Neoplasia at Screening Colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2016. 83(5): p. AB527.
88. Kim, J.S., Lee, B.I., Choi, H., et al. Cold snare polypectomy versus cold forceps polypectomy for diminutive and small colorectal polyps: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*, 2015. 81(3): p. 741-7.
89. Kocna, P. Kvantitativní analýza hemoglobinu ve stolici-význam pro screening kolorektálního karcinomu. *Onkol Revue*, 2017. 6(2): p. 6-10.
90. Kouklakis, G., Mpoumponaris, A., Gatopoulou, A., et al. Endoscopic resection of large pedunculated colonic polyps and risk of postpolypectomy bleeding with adrenaline injection versus endoloop and hemoclip: a prospective, randomized study. *Surg Endosc*, 2009. 23(12): p. 2732-7.
91. Kudo, S., Hirota, S., Nakajima, T., et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol*, 1994. 47(10): p. 880-5.

92. Kudo, S., Lambert, R., Allen, J.I., et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc*, 2008. 68(4 Suppl): p. S3-47.
93. Lakoff, J., Paszat, L.F., Saskin, R., Rabeneck, L. Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(10): p. 1117-21; quiz 1064.
94. Lansdorp-Vogelaar, I., Von Karsa, L. Evidence for effectiveness of endoscopy screening, in *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*, Segnan, N., Patnick, J., Von Karsa, L., Editor. 2010, Office for Official Publications of the European Communities: Luxembourg p. 16-21.
95. Lebwohl, B., Kastrinos, F., Glick, M., et al. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2011. 73(6): p. 1207-14.
96. Lee, C.K., Shim, J.J., Jang, J.Y. Cold snare polypectomy vs. Cold forceps polypectomy using double-biopsy technique for removal of diminutive colorectal polyps: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol*, 2013. 108(10): p. 1593-600.
97. Lee, J.K., Liles, E.G., Bent, S., et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2014. 160(3): p. 171.
98. Lee, T.J., Siau, K., Esmaily, S., et al. Development of a national automated endoscopy database: The United Kingdom National Endoscopy Database (NED). *United European Gastroenterol J*, 2019. 7(6): p. 798-806.
99. Lidgard, G.P., Domanico, M.J., Bruinsma, J.J., et al. Clinical performance of an automated stool DNA assay for detection of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. 11(10): p. 1313-8.
100. Lieberman, D.A., Rex, D.K., Winawer, S.J., et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 2012. 143(3): p. 844-57.
101. Lorans, M., Dow, E., Macrae, F.A., et al. Update on Hereditary Colorectal Cancer: Improving the Clinical Utility of Multigene Panel Testing. *Clin Colorectal Cancer*, 2018. 17(2): p. e293-e305.
102. Malila, N., Senore, C., Armaroli, P. Organisation, in *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*, Segnan, N., Patnick, J., von Karsa, L., Editors. 2010, Publications Office of the European Union: Luxembourg. p. 34-70.

103. Mandel, J.S., Bond, J.H., Church, T.R., et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*, 1993. 328(19): p. 1365-71.
104. Mandel, J.S., Church, T.R., Ederer, F., Bond, J.H. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91(5): p. 434-7.
105. Marcondes, F.O., Dean, K.M., Schoen, R.E., et al. The impact of exclusion criteria on a physician's adenoma detection rate. *Gastrointest Endosc*, 2015. 82(4): p. 668-75.
106. Martinez, M.E., Baron, J.A., Lieberman, D.A., et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology*, 2009. 136(3): p. 832-41.
107. Mikoviny Kajzrlíková, I., Vitek, P., Chalupa, J., et al. Průměrný adenom na koloskopii významně koreluje s mírou detekce adenomu, ale ne s mírou detekce polypu jak pro screening, tak pro všechny koloskopie. *Gastroent Hepatol*, 2019. 73(3): p. 215–219.
108. Moss, S., Ancelle-Park, R., Brenner, H. Evaluation and interpretation of screening outcomes, in *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*, Segnan, N., Patnick, J., von Karsa, L., Editors. 2010, Publications Office of the European Union: Luxembourg. p. 72-102.
109. Murchie, B., Tandon, K., Zackria, S., et al. Can polyp detection rate be used prospectively as a marker of adenoma detection rate? *Surg Endosc*, 2018. 32(3): p. 1141-1148.
110. Naylor, J., Borges, L.F., Goryachev, S., et al. Natural Language Processing Accurately Calculates Adenoma and Sessile Serrated Polyp Detection Rates. *Dig Dis Sci*, 2018. 63(7): p. 1794-1800.
111. Ng, S., Sreenivasan, A.K., Pecoriello, J., Liang, P.S. Polyp Detection Rate Correlates Strongly with Adenoma Detection Rate in Trainee Endoscopists. *Dig Dis Sci*, 2020.
112. Ning, Y., Wang, L., Giovannucci, E.L. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*, 2010. 11(1): p. 19-30.
113. OECD Quality and Outcomes of Care, in Health at a Glance 2017: OECD Indicators, OECD, Editor. 2017.
114. Ota, Y., Yamada, A., Kobayashi, Y., et al. Diagnostic capability of colon capsule endoscopy for advanced colorectal cancer: A pilot study. *Dig Endosc*, 2017. 29(6): p. 695-701.

115. Park, H.J., Hong, J.H., Kim, H.S., et al. Predictive factors affecting cecal intubation failure in colonoscopy trainees. *BMC Med Educ*, 2013. 13: p. 5.
116. Park, S.K., Kim, H.Y., Lee, C.K., et al. Comparison of adenoma detection rate and adenoma per colonoscopy as a quality indicator of colonoscopy. *Scand J Gastroenterol*, 2016. 51(7): p. 886-90.
117. Patel, N.C., Islam, R.S., Wu, Q., et al. Measurement of polypectomy rate by using administrative claims data with validation against the adenoma detection rate. *Gastrointest Endosc*, 2013. 77(3): p. 390-4.
118. Pickhardt, P.J., Hassan, C., Halligan, S., Marmo, R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 2011. 259(2): p. 393-405.
119. Pickhardt, P.J., Choi, J.R., Hwang, I., et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*, 2003. 349(23): p. 2191-200.
120. Pischon, T., Lahmann, P.H., Boeing, H., et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(13): p. 920-31.
121. Pohl, H., Robertson, D.J. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010. 8(10): p. 858-64.
122. Quintero, E., Castells, A., Bujanda, L., et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*, 2012. 366(8): p. 697-706.
123. Regula, J., Rupinski, M., Kraszewska, E., et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*, 2006. 355(18): p. 1863-72.
124. Rembacken, B., Hassan, C., Riemann, J.F., et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy*, 2012. 44(10): p. 957-68.
125. Reumkens, A., Rondagh, E.J., Bakker, C.M., et al. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol*, 2016. 111(8): p. 1092-101.
126. Rex, D.K., Bond, J.H., Winawer, S., et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy:

- recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*, 2002. 97(6): p. 1296-308.
127. Rex, D.K., Johnson, D.A., Anderson, J.C., et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(3): p. 739-50.
 128. Rex, D.K., Ponugoti, P.L. Calculating the adenoma detection rate in screening colonoscopies only: Is it necessary? Can it be gamed? *Endoscopy*, 2017. 49(11): p. 1069-1074.
 129. Rex, D.K., Schoenfeld, P.S., Cohen, J., et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*, 2015. 110(1): p. 72-90.
 130. Rex, D.K., Schoenfeld, P.S., Cohen, J., et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2015. 81(1): p. 31-53.
 131. Robertson, D.J., Kaminski, M.F., Bretthauer, M. Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer. *Gut*, 2015. 64(6): p. 982-90.
 132. Robertson, D.J., Lee, J.K., Boland, C.R., et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 2017. 152(5): p. 1217-1237 e3.
 133. Robertson, D.J., Lieberman, D.A., Winawer, S.J., et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut*, 2014. 63(6): p. 949-56.
 134. Rutter, M.D., Chilton, A., Patnick, J. Monitoring colonoscopy withdrawal times remains important. *Endoscopy*, 2013. 45(1): p. 73.
 135. Sakamoto, T., Mitsuzaki, K., Utsunomiya, D., et al. Detection of flat colorectal polyps at screening CT colonography in comparison with conventional polypoid lesions. *Acta Radiol*, 2012. 53(7): p. 714-9.
 136. Sano, Y., Tanaka, S., Kudo, S.E., et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*, 2016. 28(5): p. 526-33.
 137. Segnan, N., Armaroli, P., Bonelli, L., et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103(17): p. 1310-22.
 138. Segnan, N., Patnick, J., von Karsa L, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 1st ed. 2010, Luxembourg: European Commission: Publications Office of the European Union.

139. Shaukat, A., Mongin, S.J., Geisser, M.S., et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369(12): p. 1106-14.
140. Shaukat, A., Rector, T.S., Church, T.R., et al. Longer Withdrawal Time Is Associated With a Reduced Incidence of Interval Cancer After Screening Colonoscopy. *Gastroenterology*, 2015. 149(4): p. 952-7.
141. Schramm, C., Scheller, I., Franklin, J., et al. Predicting ADR from PDR and individual adenoma-to-polyp-detection-rate ratio for screening and surveillance colonoscopies: A new approach to quality assessment. *United European Gastroenterol J*, 2017. 5(5): p. 742-749.
142. Siegel, R.L., Miller, K.D., Fedewa, S.A., et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017. 67(3): p. 177-193.
143. Sint Nicolaas, J., de Jonge, V., Korfage, I.J., et al. Benchmarking patient experiences in colonoscopy using the Global Rating Scale. *Endoscopy*, 2012. 44(5): p. 462-72.
144. Skovlund, E., Bretthauer, M., Grotmol, T., et al. Sensitivity of pain rating scales in an endoscopy trial. *Clin J Pain*, 2005. 21(4): p. 292-6.
145. Spada, C., Hassan, C., Barbaro, B., et al. Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial. *Gut*, 2015. 64(2): p. 272-81.
146. Spada, C., Hassan, C., Munoz-Navas, M., et al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2011. 74(3): p. 581-589 e1.
147. Suchanek, S., Grega, T., Ngo, O., et al. How significant is the association between metabolic syndrome and prevalence of colorectal neoplasia? *World J Gastroenterol*, 2016. 22(36): p. 8103-11.
148. Suchanek, S., Majek, O., Vojtechova, G., et al. Colorectal cancer prevention in the Czech Republic: time trends in performance indicators and current situation after 10 years of screening. *Eur J Cancer Prev*, 2014. 23(1): p. 18-26.
149. Suchánek, Š. Sekundární prevence kolorektálního karcinomu v České republice. *Gastroent Hepatol*, 2019. 73(5): p. 373-374.
150. Suchánek, Š., Voška, M., Vepřeková, G., et al. Kolonická kapsle v kontextu screeningu kolorektálního karcinomu. *Onkologie*, 2012. 6(3): p. 165-168.
151. Tachecí, I., Suchánek, Š., Drastich, P., et al. Doporučené postupy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro kapslovou endoskopii. *Gastroent Hepatol* 2019. 73(5): p. 378–386.

152. Tanaka, S., Sano, Y. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th Annual Meeting of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. *Dig Endosc*, 2011. 23 Suppl 1: p. 131-9.
153. Telford, J.J., Levy, A.R., Sambrook, J.C., et al. The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *CMAJ*, 2010. 182(12): p. 1307-13.
154. van Rijn, J.C., Reitsma, J.B., Stoker, J., et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(2): p. 343-50.
155. Vepřeková, G., Suchánek, Š., Martínek, J., Zavoral, M. Příprava střeva ke kolonoskopii. *Gastroenterologie a hepatologie*, 2012. 66(1): p. 57-62.
156. Vojtechova, G., Ngo, O., Grega, T., et al. The conversion factor for predicting adenoma detection rate from polyp detection rate varies according to colonoscopy indication and patient sex. *Eur J Cancer Prev*, 2020. 29(4): p. 294-302.
157. Vojtechova, G., Suchanek, S., Ngo, O., et al. Does polyp detection rate correlate with mean adenoma per colonoscopy? *United European Gastroenterology Journal* 2018. 6(Supplement 1).
158. Vojtěchová, G., Suchánek, S., Zavoral, M. Preventivní koloskopie, in *Koloskopie*, Falt, E., Urban, O., Vitek, P., Editor. 2015, Grada Publishing a.s.: Praha. p. 29-35(314).
159. Voska, M., Zavoral, M., Grega, T., et al. Accuracy of Colon Capsule Endoscopy for Colorectal Neoplasia Detection in Individuals Referred for a Screening Colonoscopy. *Gastroenterol Res Pract*, 2019. 2019: p. 5975438.
160. Voška, M., Grega, T., Vojtěchová, G., et al. Porovnání účinnosti kolonické kapslové endoskopie a optické koloskopie u osob s pozitivním imunochemickým testem na okultní krvácení do stolice – multicentrická, prospektivní studie. *Gastroent Hepatol* 2019 73(5): p. 398–403.
161. Wang, H.S., Pisegna, J., Modi, R., et al. Adenoma detection rate is necessary but insufficient for distinguishing high versus low endoscopist performance. *Gastrointest Endosc*, 2013. 77(1): p. 71-8.
162. Wang, J.Y., Li, Z.T., Zhu, Y.M., et al. Utility of the Asia-Pacific colorectal screening scoring system and the presence of metabolic syndrome components in screening for sporadic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(32): p. 11394-9.
163. Wang, P., Berzin, T.M., Glissen Brown, J.R., et al. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut*, 2019. 68(10): p. 1813-1819.

164. Wang, R., Wang, Y., Li, D., et al. Application of carbon nanoparticles to mark locations for re-inspection after colonic polypectomy. *Surg Endosc*, 2016. 30(4): p. 1530-3.
165. Williams, J.E., Holub, J.L., Faigel, D.O. Polypectomy rate is a valid quality measure for colonoscopy: results from a national endoscopy database. *Gastrointest Endosc*, 2012. 75(3): p. 576-82.
166. Williams, J.E., Le, T.D., Faigel, D.O. Polypectomy rate as a quality measure for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2011. 73(3): p. 498-506.
167. Wolf, A.M.D., Fontham, E.T.H., Church, T.R., et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(4): p. 250-281.
168. Wolin, K.Y., Yan, Y., Colditz, G.A. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2011. 104(5): p. 882-5.
169. Wong, C.K., Fedorak, R.N., Prosser, C.I., et al. The sensitivity and specificity of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for the detection of advanced colonic adenomas and cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2012. 27(12): p. 1657-64.
170. Yeoh, K.G., Ho, K.Y., Chiu, H.M., et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut*, 2011. 60(9): p. 1236-41.
171. Zauber, A.G. The impact of screening on colorectal cancer mortality and incidence: has it really made a difference? *Dig Dis Sci*, 2015. 60(3): p. 681-91.
172. Zauber, A.G., Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A.B., et al. in *Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening-Age to Begin, Age to Stop, and Timing of Screening Intervals: A Decision Analysis of Colorectal Cancer Screening for the U.S. Preventive Services Task Force from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET)*. 2009: Rockville (MD).
173. Zavoral, M. Doporučený standard při poskytování a vykazování výkonů screeningu nádorů kolorekta v České republice. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*, 2008. 62(2)(2): p. 64-66.
174. Zavoral, M., Vojtechova, G., Majek, O., et al. [Population colorectal cancer screening in the Czech Republic]. *Cas Lek Cesk*, 2016. 155(1): p. 7-12.
175. Zavoral, M., Vojtěchová, G., Suchánek, Š. Úloha kolonoskopie ve screeningu kolorektálního karcinomu., in *Novinky v digestivní endoskopii*, Špičák, J., Editor. 2015, Grada Publishing a.s.: Praha. p. 119-135.

176. Zheng, S., Chen, K., Liu, X., et al. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2003. 46(1): p. 51-8.
177. Zorzi, M., Senore, C., Da Re, F., et al. Detection rate and predictive factors of sessile serrated polyps in an organised colorectal cancer screening programme with immunochemical faecal occult blood test: the EQUiPE study (Evaluating Quality Indicators of the Performance of Endoscopy). *Gut*, 2016.
178. Zorzi, M., Senore, C., Da Re, F., et al. Detection rate and predictive factors of sessile serrated polyps in an organised colorectal cancer screening programme with immunochemical faecal occult blood test: the EQUiPE study (Evaluating Quality Indicators of the Performance of Endoscopy). *Gut*, 2017. 66(7): p. 1233-1240.

4 SEZNAM ZKRATEK

aADR	advanced adenoma detection rate
ACS	American cancer society, Americká onkologická společnost
AD	autosomálně dominantní (dědičnost)
ADI	adenoma detection index
ADR	adenoma detection rate
aFAP	atenuovaná FAP
APC	(mean) adenoma per colonoscopy
APC	adenomatous polyposis coli
APCS	Asia-Pacific colorectal screening scoring systém, Asijsko-Pacifický systém skórování screeningu KKK
APDRQ	adenoma to polyp detection rate quotient
AR	autosomálně recesivní (dědičnost)
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Americká společnost pro gastrointestinální endoskopii
ASR-E	age standardized rate - Europe, přepočet na evropský věkový standard
ASR-W	age standardized rate - world, přepočet na světový věkový standard
BMI	body mass index
BMPRI1A	bone morphogenetic protein receptor
CAD	computer aided detection
CIMP	CpG island methylator phenotype
CIN	chromosomal instability, chromozomální nestabilita
CIR	cecal intubation rate, úspěšnost dosažení spodiny céka
CNS	centrální nervový systém
CpG	Cytosin-fosfát-Guanin
CS	Cowdenův syndrom
CSP	cold snare polypectomy, polypektomie kličkou za studena
CSP	cold snare polypektomie, polypektomie kličkou za studena
CT	computed tomography, výpočetní tomografie
CTC	CT colonography, CT kolonografie
ČGS	(ČLK) Česká gastroenterologická společnost České lékařské společnosti J. E.

JEP)	Purkyně
DNA	deoxyribonucleic acid, deoxyribonukleová kyselina
EMR	endoscopic mucosal resection, endoskopická mukózní resekce
EPAGE	European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy, Evropský panel pro vhodnou indikaci gastrointestinální endoskopie
EPCAM	epithelial cell adhesion molecule
EPE	endoscopic polypectomy, endoskopická polypektomie
ERS	endoscopy reporting systém, strukturované psaní endoskopických zpráv
ESD	endoscopic submucosal dissection, endoskopická submukózní disekce
ESGE	European society of gastrointestinal endoscopy, Evropská společnost pro digestivní endoskopii
FAP	familiární adenomatózní polypóza
FICE	Fujinon intelligent color enhancement
FIT	fecal immunochemical test, imunochemický test na okultní krvácení do stolice
FS	flexibilní sigmoideoskopie
GLOBOCAN	GLOBal CANcer Observatory
GREM1	gremlin 1
gTOKS	guajakový test na okultní krvácení do stolice
HD-WLE	high-definition white light endoscopy, vysokorozlišovací endoskopie s bílým světlem
HE	hematoxylin eozin
HGD	high grade dysplázie (vysokého stupně)
HMPS	hereditární smíšený polypózní syndrom
HSP	hot snare polypectomy, polypektomie kličkou za tepla
HSP	hot snare polypektomie, endoskopická polypektomie kličkou za tepla
IARC	International Agency for Research on Cancer, Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny
IBD	inflammatory bowel diseases, idiopatické střevní záněty
ICD	International classification of diseases, Mezinárodní klasifikace nemocí
iFOBT	imunochemický test na okultní krvácení do stolice
ICHS	ischemická choroba srdeční
IK	indikátor kvality

I-SCAN	i-SCAN digital contrast, digitální kontrast i-SCAN
JPS	syndrom juvenilní polypózy
KK	kapslová kolonoskopie
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KRK	kolorektální karcinom
KS	kolonoskopie
LGD	low grade dysplázie (nízkého stupně)
LRC	linear regresion coefficient, konverzní faktor vypočítaný na základě lineární regrese
LRN	lokální reziduální neoplázie
LS	Lynchův syndrom
LST	laterally spreading type
MAP	mean adenoma per patient/procedure
MLH1	MutL homolog 1
MPP	mean polyp per participant
MRF KRK	studie sledující metabolické rizikové faktory kolorektálního karcinomu
MSH2	MutS homolog 2
MSH6	MutS homolog 6
MSI	microsatellite instability, mikrosatelitová nestabilita
MUTYH	MutY DNA glycosylase
nADR	number of adenomas per colonoscopy
NBI	narrow band imaging
NED	National endoscopy database, Národní endoskopická databáze ve Velké Británii
NICE	Narrow band Imaging (NBI) International Colorectal Endoscopic klasifikace
NLP	Natural language processing
NOR	Národní onkologický registr
NPV	negative predictive value, negativní prediktivní hodnota
NRHVS	Národní registr hrazených zdravotních služeb
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development, Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj
PDR	polyp detection rate
PEG	polyethylenglykol

PIK 3CA	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
PJS	Peutz-Jeghersův syndrom
PM EMR	endoskopická mukózní resekce po částech (piecemeal)
PMS2	postmeiotic segregation increased 2
PPC	polyp per colonoscopy
PPV	positive predictive value, pozitivní prediktivní hodnota
PTEN	phosphatase and tensin homolog
RCT	randomized controlled trial, randomizovaná kontrolovaná studie
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SD	standard deviation, směrodatná odchylka
SDR	serrated polyp detection rate
SK	screeningová kolonoskopie
SMAD4	decapentaplegic homolog 4
SSA/P	sessile serrated adenoma/polyp, sesilní pilovité adenomy/polypy
STK11	serine/threonine kinase 11
TGF- β	transforming growth factor beta
TOKS	test na okultní krvácení do stolice
TP53	tumor protein p53
TSA	traditional serrated adenoma, tradiční pilovité adenomy
WEO	World endoscopy organization, Světové endoskopické organizace

5 SEZNAM TABULEK

- Tab. 1. Přehled nejčastějších hereditárních kolorektálních syndromů
- Tab. 2. Typy screeningových metod
- Tab. 3. Indikátory kvality screeningového programu dle EU guidelines
- Tab. 4. Obecné indikátory kvality endoskopie dle ASGE
- Tab. 5. Pařížská klasifikace povrchových lézí
- Tab. 6. Indikátory kvality kolonoskopie, srovnání doporučení ESGE, ASGE, ČGS
- Tab. 7. Výsledky screeningu kolorektálního karcinomu v České republice
- Tab. 8. Časné a dlouhodobé indikátory kvality screeningového programu v ČR
- Tab. 9. Hodnocení kvality střevní přípravy
- Tab. 10. Charakteristika 1 614 jedinců
- Tab. 11. Individuální indikátory identifikace patologických nálezů kolorekta endoskopistů zahrnutých do studie
- Tab. 12. Průměrné individuální indikátory identifikace patologických nálezů kolorekta, všechny kolonoskopie a rozdělení dle indikace a pohlaví
- Tab. 13. Porovnání metod výpočtu konverzního faktoru
- Tab. 14. Asociace mezi individuálním PDR a ADR, rozdělení kolonoskopií dle indikace
- Tab. 15. Asociace mezi individuálním PDR a ADR, rozdělení kolonoskopií dle pohlaví vyšetřovaných jedinců
- Tab. 16. Minimální mezní hodnoty PDR vypočítané na základě konverzních faktorů
- Tab. 17. Asociace mezi APC a PDR u všech preventivních kolonoskopií a kolonoskopií dělených dle indikace kolonoskopie a pohlaví vyšetřovaných jedinců
- Tab. 18. Asociace mezi individuálním PDR a APC, všechny kolonoskopie
- Tab. 19. Asociace mezi individuálním PDR a APC, rozdělení kolonoskopií dle pohlaví vyšetřovaných jedinců
- Tab. 20. Asociace mezi individuálním PDR a APC, rozdělení kolonoskopií dle indikace
- Tab. 21. Studie sledující korelaci mezi PDR a ADR
- Tab. 22. Studie sledující korelaci mezi APC a dalšími indikátory kvality kolonoskopie
- Tab. 23. Minimální standardní hodnoty APC: výpočet na základě konverzního faktoru pro odhad APC z PDR a min. standardní hodnoty PDR 40 % dle ESGE

6 SEZNAM OBRÁZKŮ

- Obr. 1. Incidence a mortalita zhoubných onemocnění ve světě, obě pohlaví, ASR-W, 2018
- Obr. 2. Predikce incidence kolorektálního karcinomu v ČR v roce 2035 s ohledem na stárnutí populace
- Obr. 3. Kontrolované randomizované studie sledující efektivitu kolonoskopie ve screeningu KRK
- Obr. 4. Klasifikace indikátorů kvality screeningového programu
- Obr. 5. Screening KRK v ČR: asymptomatictí jedinci ve věku 50-54 let
- Obr. 6. Screening KRK v ČR: asymptomatictí jedinci ve věku 55 let a více
- Obr. 7. Epidemiologické trendy incidence a mortality KRK v ČR: vývoj incidence a mortality a zachytu stádií onemocnění
- Obr. 8. Mortalita na KRK ve světě, vývoj mezi lety 2005-2015
- Obr. 9. TOKS: pokrytí cílové populace screeningem v letech 2001-2018, muži a ženy od 50 let věku
- Obr. 10. Endoskopická mukozální resekce (en-bloc EMR) ploché léze sestupného tračníku (0-IIa dle Pařížské klasifikace)
- Obr. 11. Histopatologické vyšetření kolorektálních neoplázií
- Obr. 12. Vývojový diagram (flow chart)
- Obr. 13. Asociace mezi individuálním PDR a ADR endoskopistů zařazených do studie
- Obr. 14. Porovnání metod výpočtu konverzního faktoru
- Obr. 15. Asociace mezi individuálním PDR a ADR endoskopistů zařazených do studie, rozdělení kolonoskopií dle indikace
- Obr. 16. Asociace mezi individuálním PDR a ADR endoskopistů zařazených do studie, rozdělení dle pohlaví vyšetřovaných jedinců
- Obr. 17. Asociace mezi individuálním PDR a APC endoskopistů zařazených do studie
- Obr. 18. Asociace mezi individuálním PDR a APC endoskopistů zařazených do studie, rozdělení dle pohlaví vyšetřovaných jedinců
- Obr. 19. Asociace mezi individuálním PDR a APC endoskopistů zařazených do studie, rozdělení dle indikace kolonoskopie

7 SEZNAM PŘÍLOH

Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

1. **Vojtechova, G.**, Ngo, O., Grega, T., et al. The conversion factor for predicting adenoma detection rate from polyp detection rate varies according to colonoscopy indication and patient sex. *Eur J Cancer Prev*, 2020. 29(4): p. 294-302.
(IF 2,330)
2. Suchanek, S., Grega, T., Ngo, O., **Vojtechova, G.**, et al. How significant is the association between metabolic syndrome and prevalence of colorectal neoplasia? *World J Gastroenterol*, 2016. 22(36): p. 8103-11.
(IF 3,300)
3. Suchanek, S., Majek, O., **Vojtechova, G.**, et al. Colorectal cancer prevention in the Czech Republic: time trends in performance indicators and current situation after 10 years of screening. *Eur J Cancer Prev*, 2014. 23(1): p. 18-26.
(IF 2,974)
4. Voska, M., Zavoral, M., Grega, T., Májek, O., Martinek, J., Tachecí, I., Benes, M., **Vojtechova, G.**, et al. Accuracy of Colon Capsule Endoscopy for Colorectal Neoplasia Detection in Individuals Referred for a Screening Colonoscopy. *Gastroenterol Res Pract*, 2019. 2019: p. 5975438.
(IF 1,825)

Publikace *in extenso*, které nejsou podkladem disertace:

5. **Vojtechova, G.**, Benesova, L., Belsanova, B., et al. Monitoring of Circulating Tumor Cells by a Combination of Immunomagnetic Enrichment and RT-PCR in Colorectal Cancer Patients Undergoing Surgery. *Adv Clin Exp Med*, 2016. 25(6): p. 1273-1279.
(IF 1,262)
6. Levy, M., Benesova, L., Lipska, L., Belsanova, B., Minarikova, P., **Veprekova, G.**, et al. Utility of cell-free tumour DNA for post-surgical follow-up of colorectal cancer patients. *Anticancer Res*, 2012. 32(5): p. 1621-6.
(IF 1,865)